

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна Катедра
по инфекциозни болести, паразитология, дерматология и венерология

УНС Дерматология и венерология



Д-р Стоян Иванов Павлов

Витамин Д статус и системни инфламаторни прояви при пациенти с псориазис вулгарис

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“
по научна специалност „Дерматология и венерология“

Научен ръководител:

Доц. д-р Ст. Рачева, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. Д-р Димитър Господинов д.м.н.

Доц. Д-р Гриша Матеев д.м.

Варна, 2016

Дисертационният труд съдържа 158 печатни страници, от които: съкращения – 1 стр., литературен обзор – 32 стр., цел и задачи на проучването – 1 стр., материал и методи – 9 стр., резултати от собствените проучвания – 35стр., обсъждане на резултатите – 45 стр., изводи и приноси – 4 стр., приложения – 4 стр., таблици 18, фигури 39, схеми 3, книгопис – 23 стр.,съдържа 380 заглавия, 14 на кирилица и 366 на латиница, справка за публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 1 стр.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение / 5 II.

Цел и задачи / 6

III. Материал и методи / 7

1. Клиничен контингент / 7
2. Методи / 9
 - 2.1 Клинични методи / 9
 - 2.2 Лабораторни методи / 12
 - 2.3 Статистически методи / 14

IV. Резултати и обсъждане / 15

1. Клинико-епидемиологичното проучване / 17
2. Вит.Д статус на 92 болни с псориазис / 39
3. Човешки антимикуробен, катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37) при 79 пациенти с псориазис / 58
4. Компенсиране на вит.Д хиповитаминозата при болни от псориазис / 65

V. Изводи и приноси / 72

VI. Приложения / 75

VII. Публикации и участия в научни форуми по темата / 79

Използвани съкращения:

Индекс на телесна маса - Body mass index, **BMI**

Метаболитен синдром - **MetS**

Обиколка на талията - Waist circumference, **WC**

Псориатичен артрит - Psoriatic Arthritis, **PsA**

Стандартно отклонение - Standard deviation, **SD**

Доверителен интервал - Confidence interval, **CI**

Съотношение на шансовете - Odds ratio, **OR**

Плазмоцитонидни дендритни клетки – **pDCs**

Миелоидни дендритни клетки - **mDCs** Вит.Д

рецептори- **VDR**

Антиген представящи клетки - **APCs**

Лангерхансови клетки – **LCs**

Човешки бета-2 дефензин - **hBD-2**

Тол рецептор- **TLR** Т-регулаторните
клетки – **Tregs**

Т- хелперни клетки - **Th**

Антимикробни пептиди - **AMPs**

Интерлевкин - **IL**

Липопротеин с висока плътност - High density lipoprotein, **HDL**

Липопротеин с ниска плътност- Low density lipoprotein, **LDL**

Човешки кателицидин- **LL-37**

Калциол (холекалциферол)- **вит.Д**

Калцидиол (калцифедиол, 25-хидроксикалциферол) - **25(OH)D**

Калцитриол – (1,25-дихидроксикалциферол; 1,25- дихидроксивитамин Д3) -

1,25(OH)2D Вит. Д свързващи протеин - **DBP**

Паратхормон- **PTH**

I. Въведение:

Psoriasis vulgaris е генетично детерминирано , хронично-рецидивиращо, имуномедирано, възпалително заболяване, което засяга 1-3% от популацията. През последните години се установи, че освен със ставни поражения, псориазисът се комбинира и с редица нарушения в обмяната на липидите и глюкозата, висок риск от сърдечно-съдови инциденти, повишен риск от неоплазми и влошено качество на живот. В съответствие с тези данни, псориазисът се приема за системно заболяване, със засягане на кожата и ставите. Социалният ефект и последствията от псориазисната болест, се определят от широкото ѝ разпространение, коморбидността със сърдечно -съдови заболявания, автоимунни заболявания, метаболитен синдром, кожни неоплазми, психоемоционални разстройства. Повече от 125 милиона по целия свят страдат от псориазис, а само през 2008г. лечението е струвало над 11,25 милиарда долара в САЩ.

Българската дерматологична школа е с богати традиции в проучването на псориазис vulgaris. Описаната от проф. Любен Попов липса на епонихиум при псориазисно болни, е част от клиничното описание на заболяването в класическите ръководства. Български автори допринасят и за оформянето на съвременната концепция за псориазиса, като системно заболяване – Н.Б.Златков 1974г., отбелязва норма-лизирането на метаболитни отклонения, като хипергликемия и хиперхолестеролемия, успоредно с подобрението на псориазиса след таласотерапия, Н. Кирякова 1983г. проучва серумните липиди и липопротеини, а доц. Л.Дъскарев 1980г. нарушенията във въглехидратния обмен при болните от псориазис. През последните години, системните прояви и коморбидността при псориазис, са тема на проучванията и публикациите на Н. Ботев и И. Ботев 2006г., Д. Господинов 2012г., Н.Цанков, И.Богданов, 2013 г. Иmunният статус на пациентите, боледувачи от псориазис и връзката му с таласотерапията е обект на проучване от С.Василева, 1984г., а ролята на оксидативният стрес в протичането на заболяването е разработена от Е.Христакиева 2002 г. Предизвикателствата на традиционната медикаментозната терапия, както и перспективите на биологичната терапия на псориазиса са разгледани от Н.Цанков 1995г., И.Гроздев 2008г., М.Кадурина 2013г.

Псориазисът е системно заболяване, обвързано с коморбидност. При него, както и при коморбидните му заболявания, са налице дефицит, или инсуфициенция на витамин Д. В научната литература няма много на брой проучвания , насочени към установяването на вит.Д статуса, при пациентите с псориазис, както и на серумните нива, на индуцирания от вит.Д кателицидин LL-37, който на свой ред участва в инициирането на инфламаторната каскада, водеща до формиране на псориазисните плаки. Във всички достъпни проучвания, се подчертава, че ефектите на вит.Д

върху кожата, а от там и върху патогенезата на псориазиса са комплексни. Обединяват се кераторегулиращо, имуномодулиращо и супресивно ангиогенезата действие на хормонално активната форма на вит.Д, с генетично детерминирани метаболитни ефекти върху обмяната на липидите и кръвната захар, имащи отношение към проявата на коморбидни на псориазиса заболявания. Според данни на Autier и сътр.2016, обобщаващи 290 проспективни кохортни проучвания и 172 рандомизирани проучвания, върху здравословните последици, физиологичните параметри, риска от заболяване и инфламаторни промени, свързани с дефицит на вит.Д, може да се приеме, че дефицитът на вит.Д е маркер за влошено здравословно състояние.

Към момента в България няма проучвания върху серумното ниво на вит.Д, при болни от псориазис, както и не е анализирана връзката на вит.Д статуса с обективните прояви, коморбидитет и прогноза на заболяването, в съответствие с географските особености и хранителния режим на популацията. Не е изследвано и серумното ниво на кателицидин LL-37, при пациенти с псориазис, както и не е анализирана връзката на антимикробния пептид, участващ в иницирането на инфламаторната каскада, с вит.Д статуса. Не са изследвани и серумните нива на вит.Д и LL-37 при пациентите с псориазисен артрит и пациентите с псориазис и метаболитен синдром, като коморбидни заболявания със сходна, инфламаторна патогенеза. Определянето на вит.Д статуса на болните от псориазис, може да послужи като основа, за изработване на модел, за суплементиране на вит.Д хиповитаминозата, съобразен с регионалните антропометрични и клинични особености на пациентите с псориазис.

II. Цел и задачи:

Цел:

Да се проучи и анализира връзката между витамин Д статуса на пациенти със средно тежки и тежки форми на псориазис вулгарис, лекувани в отделението по Дерматология и венерология на УМБАЛ „Св.Марина “- Варна и клиничните и лабораторни инфламаторни прояви на заболяването.

Задачи:

- 1. Да се направи клинико-епидемиологичен анализ на контингента от болни, лекувани от псориазис в отделението за период от три години-м. март 2012г., до м. март 2015г.**
- 2. Да се изследват и анализират системните клиничните прояви и отклоненията в лабораторните показатели с инфламаторна генеза, при пациентите с псориазис, обхванати от проучването.**
- 3. Да се установи вит.Д статуса на пациентите с псориазис, според серумните нива на 25(OH)D и да се анализира връзката с клиничната тежест и съпътстващите инфламаторни заболявания - псориаатичен артрит и метаболитен синдром.**
- 4. Да се определят серумните нива на човешкия антимикробен катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37) в изследвания контингент и да се оцени връзката му с възпалителните промени и вит.Д статуса при пациентите с псориазис.**
- 5. Изработване на препоръчителен модел за суплементиране на дефицита на вит.Д, при пациентите с псориазис вулгарис и придружаващите го инфламаторни заболявания- метаболитен синдром и псориаатичен артрит.**

III. Материал и методи:

1. Клиничен контингент:

Проучването обхваща тригодишен период- от месец март 2012, до месец март 2015 година. През това време, в Отделението по Кожни и венерически болести на МБАЛ „Св. Марина“- Варна са хоспитализирани 1447 болни (644 мъже и 803 жени). От тях 243(16,8%) са с различни форми на псориазис. Разпределението на хоспитализираните с псориазис за тригодишния период по пол е както следва- 136 (56%) са мъже (ср.възраст 53г. $\pm 12,3$; от 16 до 81 г.) и 107(44%) са жени (ср .възраст 51,1 \pm 11,9; от 17-78 г.). От тези 243- ма хоспитализирани с псориазис, в съответствие с критериите за включване в проучването се подбраха 113 болни- 62 мъже (ср.възраст 56г. $\pm 13,7$; от 25-81г.) и 51 жени (ср.възраст 54,1 \pm 12,7; от 19-78г.), които означаваме, като основна група.

Основна група от пациенти, включена в проучването е съставена от 113 болни с клинично манифестиран и хистологично верифициран псориазис вулгарис, лекувани стационарно в Отделението по Кожни и венерически болести МБАЛ „Св.Марина“-Варна, през периода 01.03.2012-01.03.2015г.. Разпределението по пол на пациентите в основната група е както следва-62 мъже и 51 жени , на средна възраст 55,14 години, при стандартно отклонение от 13,25(от 19 до 81 години). Средната възраст на мъжете е 56г. \pm 13,7 (от 25 до 81г.), а възрастта на жените е 54,1 \pm 12,7 (от 19 до 78г.). В основната група от 113 болни с клинично и хистопатологично верифициран псориазис вулгарис със средно тежко и тежко протичане се направи оценка на PASI, BSA, DLQI, както и на лабораторните и клинични инфламаторни показатели.

При пациентите от основната група от 113 хоспитализирани се изследваха и установиха, както следва:

1. При 92 пациенти, вит.Д статуса, в периода януари 2013 до м. март 2015г.
2. При 79 пациенти се изследва серумното ниво на човешкия антимикробен катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37), за периода от м. март 2013г. до м.декември 2014.

Критерии за оформянето на основната група от пациенти.

Включващи критерии:

1. Възраст над 18г.
2. Диагностициран псориазис вулгарис в умерено тежка и тежка форма: PASI >10, BSA >5, DLQI >10.
3. Давност на заболяването над една година.
4. Хистопатологично потвърждение на обективната находка- кожна биопсия.

Исключващи критерии:

1. Пациенти приемащи вит.Д (суплементация) в момента, или прекратили суплементацията преди по-малко от 3 месеца.
2. Болни, лекувани с фототерапия, или прекарвали летуване на морския бряг.
3. Пациенти провеждали външно лечение с калципотриол, или с други аналози на вит.Д за локално приложение.
4. Пациентите провеждащи системна терапия за псориазис с биологични агенти, или прекратили подобна терапия, преди по-малко от 6 месеца.

5. Пациентите лекувани със стандартна системна антипсориатична терапия (Acitretine, Cyclosporin, Methotrexate, PUVA), или прекратили подобна терапия, преди по-малко от 6 месеца.
6. Пациенти с генерализиран, или локализиран пустулозен псориазис.
7. Пациенти с остри и хронични инфекциозни заболявания- еризипел, синусит, пиодермии, ентероколити, хепатит и др.
8. Болни с доказано неопластично заболяване .

2. Методи:

2.1 Клинични методи:

Проведените комплексни клинични изследвания включваха: анамнеза, клиничен преглед за снемане на соматичен статус, дерматологичен статус, антропометрични данни (ръст, тегло, обиколка на талията), провеждане на анкета с въпросник за оценка на качеството на живот. При хоспитализацията пациентите се информираха за плана на изследванията, наложени от характера и тежестта на заболяването и подписаха информирано съгласие, утвърдено за използване в УМБАЛ „Св.Марина“-Варна. В хода на лечението, болните се консултираха с ревматолози, ендокринолози, гастроентеролози и други специалисти, за да се установи, отговарят ли на критериите на проучването, както и за диагностициране и лечение на придружаващите заболявания.

2.1.1 Изработване на регистрационен лист на болен от псориазис:

За нуждите на изследването се изработи регистрационен лист на пациент с псориазис. В него се систематизираха анамнестичните данни за възраст, давност на заболяването, наличие на фамилност, сезонност на оплакванията, първоначална локализация на обривите, тютюнопушене, както и получените резултати от оценка на тежестта на псориазиса с PASI и BSA, оценка на качеството на живот с DLQI. Към тези данни в регистрационния лист се прибавиха и резултатите от рутинните параклинични изследвания, както и стойностите на серумните 25(OH)D и hCAP18/LL-37. **Приложение 1.** Регистрационен лист.

- Регистрацията и преценката на клиничната тежест на псориазиса при пациентите, включени в настоящото проучване, се осъществи с помощта на общоприетите индекси PASI, BSA и DLQI, валидирани и в Консенсуса за лечение на псориазис, възприет от Българското Дерматологично Дружество.

2.1.2 Пресмятане на индекса PASI:

За да се придобие представа за тежестта на псориазиса, се пресметна индексът PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Понастоящем стойността на индекса PASI се приема за информативен показател, за оценка на моментната тежест на заболяването и комбинира основните характеристики на псориазисните плаки- степента на еритем, инфилтрат и десквамация, с размерите на засегнатите площи и тяхната локализация. Индексът PASI се представя от цели числа, между 0 (отсъствие на клинични признаци), до 72 (най -тежка проява) и е резултат от алгоритмична оценка на тежестта на еритема, десквамацията и инфилтратта, отнесени към площта на засегнатите участъци. **Приложение 2.** Карта за пресмятане на индекса PASI.

2.1.3 Пресмятане на Body Surface Area (BSA):

Определянето на тежестта на псориазиса, според размерите на засегнатата площ от кожата на тялото Body Surface Area (BSA), също е общоприет показател за оценка на тежестта на псориазиса. Премат се следните стойности на този показател: лека форма < 5% BSA, средно тежка форма 5 – 10% BSA, тежка форма: > 10% BSA. Засегнатата повърхност от псориазисните плаки, се пресметна по правилото на деветките, предложено от шотландския пластичен хирург Alexander Wallace през 1951, за пресмятане на кожна площ при изгаряне. Според това правило, ако общата кожна повърхност е 100%, то повърхността на всяка част от тялото е процент, кратен на 9, а при сбор от процентите на засегнатата площ се получава общата BSA. **Приложение 3.** Таблица с алгоритъм за пресмятане на BSA.

2.1.4 Определяне на качеството на живот на болните от псориазис, включени в проучването.

Качеството на живот и връзката му със заболяването от псориазис, се определи с помощта на изработеният от Finlay и сътр. 1994г., въпросник за DLQI (Dermatology Life Quality Index). Скалата на DLQI е широко използвана при оценката на качеството на живот при кожни заболявания и в частност при псориазис, валидирана от Българското Дерматологично Дружество за употреба в България. Пациентите отговарят на 10 въпроса, обхващащи шест области: симптоми и субективни усещания; ежедневни, привични дейности; отдих и почивка; работа и учебни занимания; личен живот; необходими терапевтични усилия, полагани за лечение на псориазис;. Отговорите се степенуват от 0 точки (не се чувствам засегнат), до 3т. сериозно засегнат. Сборът от точките на всички 10 въпроса варира от 0-30 и се оценява по следния начин: 0 -1т. без отражение върху качеството на живот, 2-5т. незначителен ефект, 6-10т. влошено качество на

живот, силно влошено качество на живот 11- 20т., максимално влошено качество на живот 21 до 30 точки. **Приложение 4.** Въпросник за оценка на качеството на живот.

2.1.5 Клинични методи за диагностициране на псориатичния артрит: При диагностициране на псориатичния артрит използвахме CASPAR критериите, поради високата чувствителност и специфичност на получения резултат и сравнителната достъпност достъпността метода .

Пациентите с псориатичен артрит трябва покрият изискванията за сбор от 3 и повече точки по CASPAR . (**C**lassification **C**riteria for **P**soriatic **A**rthritis), приети за достатъчни за поставяне на диагнозата. Извършеният скрининг за установяване на псориатичен артрит следваше диагностичните процедури, според CASPAR:

1. Клинично манифестиран псориазис, или анамнестични данни за прояви в миналото, както и фамилна проява на заболяването. Оценката е от 2 точки за клинично проявен псориазис, или от 1 точка за анамнестични и фамилни данни.
2. Псориатична ониходистрофия, манифестирана в момента на прегледа- 1 точка.
3. Негативен ревмафактор- 1 точка.
4. Дактилит, проявен в момента, като оток на целият пръст, или диагностициран от ревматолог в миналото- 1 точка.
5. Рентгенови данни за извънставна неоостеоногенеза, различна от остеофитни формации.- 1 точка.

При 3 и повече точки се приема диагнозата псориатичен артрит.

Чувствителността на теста е 91,4%, при специфичност 98,7% (Taylor и сътр., 2006г).

2.1.6 Оценка на наднорменото тегло:

Изчисляване на Индекса на телесна маса (BMI): Телесният индекс (Body mass index-BMI) е общоприет показател за степента на затлъстяване. С помощта на медицинска теглилка и ръстомер се измериха теглото и ръста на пациентите, включени в настоящото проучване. Теглото в килограми се раздели на измерената височина на пациента в метри, повдигнати на квадрат. Теглото се приема за наднормено при BMI над 25 kg/m², а при стойности надвишаващи 30 kg /m² говорим за затлъстяване.

2.1.7 Измерване на обиколката на талията (Waist circumference- WC) :

За да измерим обиколката на талията на нашите пациенти, се спазиха изискванията, измерването да е в изправено положение, с обикновен сантиметър и на нивото на пъпа. Лентата, да преминава последователно през горния преден гребен на хълбочната кост и пети лумбален прешлен, без да се впива в тялото. Според Международната Диабетна Федерация

(IDF) -2005, при европейската раса, за нормални се приемат стойности за обиколка на талията ≤ 94 cm при мъжете и ≤ 80 cm при жените.

2.1.8 Клинични и лабораторни методи за намиране на компонентите на метаболитен синдром: Според критериите на Международната Диабетна Федерация, приети през 2005г. (International Diabetes Federation- IDF 2005) задължителен компонент на синдрома е абдоминалният тип ожестас-увеличена обиколка на талията ≥ 80 cm. за жени и ≥ 94 cm. при мъже измерена на ниво на пъпа. Освен уголемената обиколка на талията, трябва да бъдат налице и поне две от следните нарушения:

1. Хипертриглицеридемия ≥ 1.7 mmol/l, или лечение за дислипидемия.
2. Артериална хипертония $\geq 135/80$ mm/Hg.
3. Повишена гликемия на гладно ≥ 5.6 mmol/l, или ЗД.
4. Намален HDL (липопротеин с висока плътност) < 1.29 mmol/l за жени и < 1.04 mmol/l за мъже. Инсулиновата резистентност свързва всички компоненти на метаболитния синдром.

2.2 Лабораторни методи :

От всички 113 болни със средно тежка и тежка форма на псориазис се взе кръвна проба за рутинните лабораторни изследвания- кръвна картина, кръвна захар, кръвна урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ, ГГТП, пикочна киселина. При 92-ма болни от същата кръвна проба се центрофугира серум, за последващ анализ на 25(ОН)D, а при 79 болни се установи и серумното ниво на човешкият кателицидин LL-37. Описаните лабораторни изследвания се направиха в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ "Св.Марина"-гр.Варна, с изключение на изследването на серумното ниво на кателицидина при 79 болни, което се осъществи в Имунологична лаборатория на УМБАЛ "Св.Марина"-гр.Варна.

2.2.1 Методика за определяне на вит.Д статуса при 92-ма болни от псориазис:

Серумното ниво на 25(ОН)D е функционален показател, който отразява най-пълно сбора от синтезирания в кожата и постъпилния от храната (алиментарен) вит.Д.В светлината на последните епидемиологични проучвания , се приема серумното ниво на 25(ОН)D над 30 ng/mL (75nmol/l) за достатъчно, както за предотвратяването на костната патология, така и за оптималното функциониране на други органи и системи.

В нашето проучване приехме стойности под 10 ng/mL (25 nmol/L) за вит.Д дефицит, за инсуфициенция между 10–30 ng/mL (25–75 nmol/L) и за

достатъчност на вит.Д нива 30–100 ng/mL (75–250 nmol/L), като при нива над 100 ng/mL (250 nmol/L) се отчитат явления на токсичност. (Holick, 2007г.)

Серумните нива на 25(OH)D при 92-ма болни от псориазис, бяха измерени с имунофлуоресцентен тест (ADVIA Centaur Vitamin D Total, Siemens), с чувствителност на теста 3.7–150 ng/mL (9.3–375 nmol/L).

Тестът използва антифлуоресцеиново моноклонално мише антитяло, както и ковалентно свързващо анти- 25(OH)D мише антитяло, белязано с акридинов естер и вит.Д аналог, белязан с флуоресцеин. Съществува обратна зависимост между количеството на вит.Д в изследвана проба на пациента и количеството релативни светлинни единици (RLUs) измерени от системата.

2.2.2. Методиката за определяна на серумните нива на човешки антимикробен катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37), при 79 пациенти с псориазис вулгарис е ELISA (CSB-EL004476HU) тест, изпълнен със серум на болните, според инструкциите на производителя.

Измерването на LL-37 в серума, се осъществи чрез ELISA тест, при граници на детекция на кита 0.45ng/ml- 30ng/ml и чувствителност от 0.11ng/ml. Според инструкцията на производителя, пробите и стандартите се инкубират в кладенчетата на платката, покрити с мише моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия LL-37, което е осигурено в китовия комплект. За свързването на човешкия LL-37 се използва биотин конюгирано със стрептовидин пероксидаза, проследяващо антитяло. Конюгираната стрептовидин пероксидаза реагира със субстрата и с тетраметилбензидина, като ензимната реакция се стомира след прибавянето на оксалова киселина. Абсорбцията се измерва при 450 nm със спектрофотометър. Стандартната крива се получава след нанасянето на абсорбционните стойности на оксаловата киселина, спрямо концентрацията на стандартизирания човешки LL-37. Концентрацията на човешкия LL-37 в пробите се определя спрямо стандартната крива.

2.2.3 Биохимични параметри: изработват се на автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800.

- Глюкоза – двустъпален ензимен метод с участие на хексокиназа и спектрофотометрично определяне. Глюкозата се фосфорилира от АТР в присъствие на хексокиназа. Образуваният глюкозо-6-фосфат се окислява от глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, при което NAD⁺ се редуцира до NADH. Абсорбцията на NADH е пропорционална на количеството глюкоза в пробата и се измерва като крайноточкова реакция при $\lambda=340/410\text{nm}$.

- Пикочна киселина – двустъпален ензимен метод с колориметричен завършек. Пикочната киселина се превръща от уриказа в алантоин и въглероден пероксид, който формира цветен комплекс с 4-аминофеназол и TOOS [N-етил-N-(2-хидрокси-3-сулфопропил)-3-метиланилин] под каталитичното въздействие на пероксидазата. Концентрацията на образувания комплекс с абсорбционен максимум при $\lambda=545/694\text{nm}$ е правопропорционална на концентрацията на пикочна киселина в пробата.
- Методика за измерване на CRP: имунотурбидиметричен принцип. С-реактивният протеин взаимодейства със специфични антитела в реактива, насочени срещу CRP от пробата. Образуваните антиген-антитяло комплекси водят до увеличаване на турбидността (мътнината) на реакционната смес. Концентрацията на CRP е правопропорционална на турбидността.

2.3. Статистически методи

Изследванията на болните се описаха в база данни в Microsoft Excel 2013, което позволи лесната им достъпност и по нататъшна статистическа обработка. Използва се статистическият софтуер GraphPad Prism, trial version 6.1. Прие се равнище на значимост $p=0,05$. Приложиха са следните методи на статистически анализ:

2.3.1. Определяне на статистически величини: средна стойност; стандартно отклонение (SD); минимална и максимална стойност; 95% доверителен интервал (95% CI).

Повечето данни са представени, като средна стойност \pm SD, или като дял (%) от общата група, а при използване на доверителен интервал и вариации това изрично е упоменато.

2.3.2. Статистическо оценяване (статистически изводи и заключения)

а. t-тест на Student при нормално (Гаусово) и непрекъснато разпределение на данните;

б. непараметрични методи – в случаите, когато значението на признака е представено в номиналната, рангова или ординална скала: Mann-Whitney и Wilcoxon тест;

в. еднофакторен вариационен анализ (ANOVA) и непараметричният Kruskal-Wallis тест с последващи пост-тестове (като този на Dunns) при сравняване на средните стойности и разпределението на три или повече групи/параметри от непрекъснати данни.

2.3.3. Статистическо изследване на зависимости и проверка на хипотези:

- хи-квадрат (χ^2 -) метод (Fisher's exact test) – когато и двете променливи са в номиналната или ординалната скала с изчисляване на коефициенти на контингенцията;

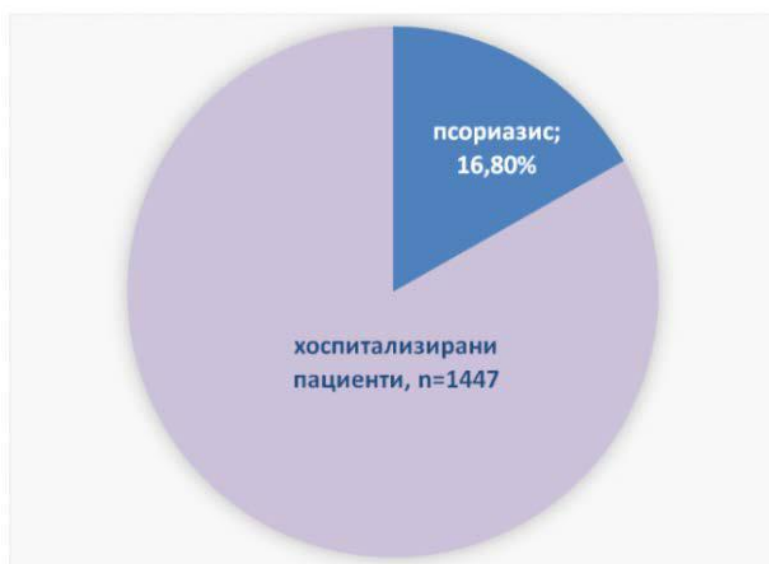
-непараметричен корелационен анализ: определяне на коефициент на корелация на Spearman;

- корелационен анализ – изчисляване на коефициент на корелация, (r, коефициент на Pearson); единични и множествени корелационни зависимости;

2.3.4. Графичен анализ – графично изобразяване на статистическите данни за онагледяване и анализ.

IV. Резултати и обсъждане:

От хоспитализираните в отделението по Кожни и венерически болести на МБАЛ „Св.Марина“-Варна 243 болни от псориазис, по време на обхванатия от проучването 3-годишен период(01.03.2012 до 01.03.2015г.) се подбраха 113 пациенти, 62-ма мъже и 51 жени, на средна възраст 55,14 години, при стандартно отклонение от 13,25(от 19 ÷81 г.), с клинично манифестиран и хистологично верифициран псориазис вулгарис. **Фигура 1., Фигура 2.**



Фиг.1: Хоспитализирани пациенти с псориазис за периода м.март 2012г. до м.март 2015г.



Фиг.2 : Включени в проучването 113 болни от псориазис.

В хода на пролежаването, пациентите са консултирани с ревматолози, ендокринолози, гастроентеролози и др. специалисти, за да се установят придружаващите заболявания, както и да се изключат болните, които не отговарят на критериите на проучването. В следствие от тези 113 болни се оформиха подгрупи, при които се изследва вит.Д статуса, както и серумното ниво на човешкия кателицидин (hCAP18/LL-37). Направи се анализ на наличната клинична находка, съобразен с вит.Д статуса и серумното ниво на кателицидина, който играе иницираща роля в патогенезата на заболяването. Установиха се пациентите, с изяви метаболитни отклонения - хипергликемия, хиперлипидемия, урикемия, повишен С-реактивен протеин, както и пациентите със ставна симптоматика и се обединиха в съответните подгрупи. Обединението на болните в подгрупи, според компонентите на метаболитния синдром, който има сходна, инфламаторна патогенеза с псориазиса, има за цел да проучи по-добре връзката им с вит.Д статуса и синтезирания след активирането на вит.Д рецепторите кателицидин. По тази причина беше обособена и група, на пациентите с изявен псориаатичен артрит, за да се сравнят, нивата на кателицидина и вит.Д, с тези на болните с псориазис, без проявена артропатия.

Доколкото бе възможно се изключиха екзогенните и ендогенни фактори, повлияващи естествения (есенциален, първичен) вит.Д статус на пациентите. Това са болните, суплементирани с орален вит.Д₂/Д₃, провеждащите разновидности на УВ-терапия, както и лекуваните с локалните аналози на вит.Д (калципотриол и др.).

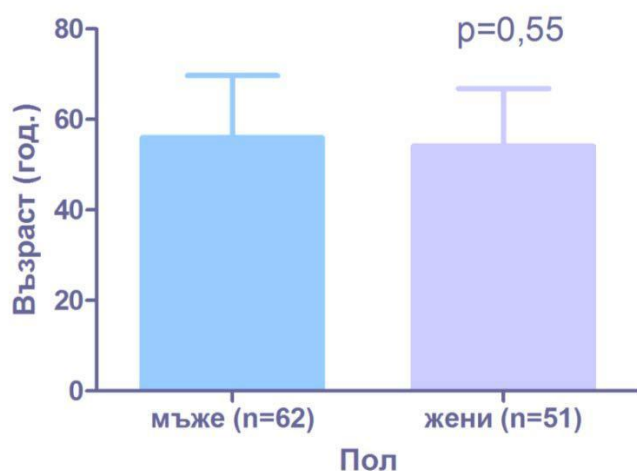
За да очертаем връзките между инициращият инфламаторната каскада при псориазис вулгарис кателицидин (hCAP18/LL-37) и вит.Д, който изпълнява регулаторни функции при синтезата му, елиминирахме състояния, водещи до ексцесивна продукция на ендогенни антимикробни

пептиди- инфекциозни (вирусни, бактериални и микотични заболявания), туморни заболявания, травми и стрес.

Някои от хоспитализираните, при които се диагностицира генерализиран, или локализиран пустулозен псориазис, също бяха изключени от групите на проучването. Известно е, че пустулозният псориазис е рядък и тежък подтип на заболяването, (Griffiths и Christophers 2007г.). По време на тригодишния период имахме недостатъчен брой пациенти, за да се оформи статистически значима група. Освен това, според генетични проучвания, проведени от Asumalahti, K. и сътр. 2003г., пустулозният псориазис има различна генетична основа, защото при него липсва връзка с PSORS1 локуса, налична при псориазис вулгарис. От проучването се изключиха и пациентите, лекувани с биологична, или със системна имуносупресивна терапия, защото те повлияват директно върху патогенетичните инфламаторните механизми на заболяването, които се опитваме да оценим посредством клиничните и лабораторни показатели.

1. Клинико-епидемиологичното проучване:

От 243 хоспитализирани в отделението по Кожни и венерически болести с диагноза псориазис, **на критериите на проучването отговориха 113 болни**. При обследването на тази основна група от 113 болни със средно тежка и тежка форма на псориазис, установихме, че средната възраст на пациентите е 55.14 години, при стандартно отклонение от 13.25, (от 19 до 81 години), а разпределението по пол, както следва - 62 мъже (ср.възраст 56г. \pm 13,7; от 25-81г.) и 51 жени (ср.възраст 54,1 \pm 12,7; от 19-78г.). **Фигура 3.**

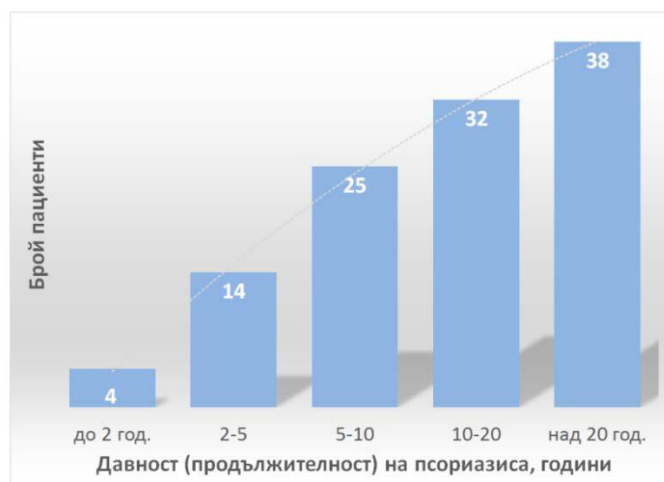


Фигура 3: Разпределение на пациентите в проучването n=113 по пол и възраст.

В изготвените индивидуални регистрационни карти, се систематизираха анамнестичните данни за възраст, давност на заболяването, наличие на фамилност, сезонност на оплакванията, първоначална локализация на обривите, тютюнопушене; и др. **Приложение 1.**

1.1 Давност, фамилност и тип на псориазиса.

След обобщаване на анамнестичните данни се установи, че давността на заболяването в основната група от 113 болни варира в широки граници- от 2 до 45 години, но при 70(68%) от хоспитализираните псориазисът се е проявил преди повече от 10 години. **Фигура 4.**

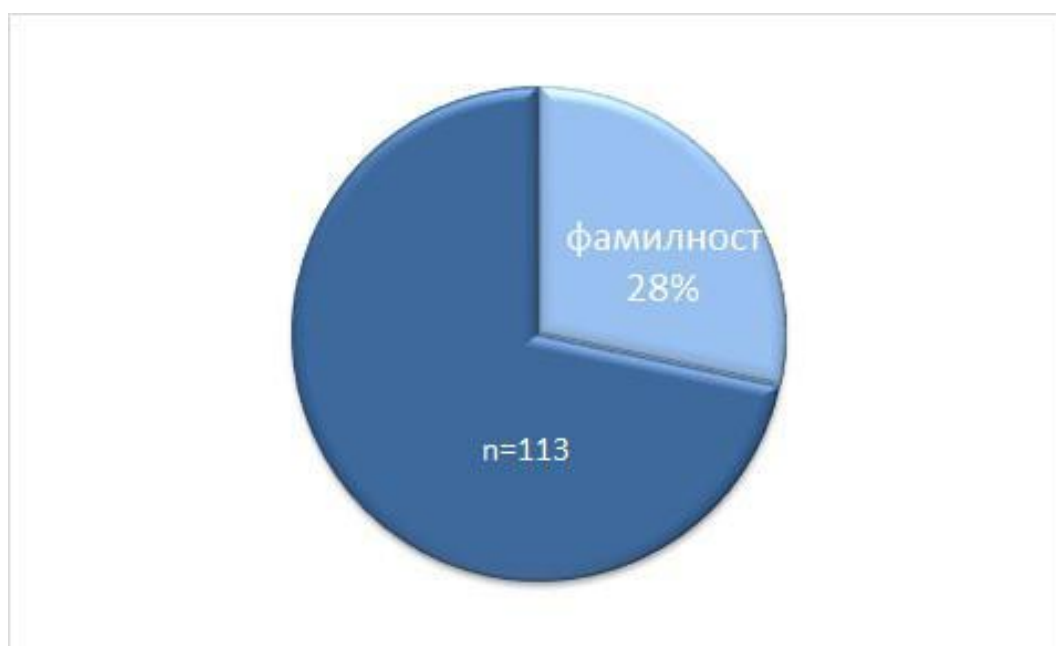


Фигура 4: Давност на псориазиса при 113 болни.

Давността на заболяването обикновено се интерпретира във връзка с тежестта на клиничната картина и честотата на рецидивите на псориазиса, както и във връзка с развитието и проявата на коморбидни заболявания. Така например Danielsen и сътр.2015г., в кохортно проучване обхващащо 10 521 (30-79г.) доброволци , от които 1137 с псориазис, установява не само по-висока честота на метаболитния синдром при болните от псориазис 33%, спрямо 25% ($n = 10\,521$, OR 1,43, 95% , CI 1,25–1,63;) в съответните по пол и възраст контроли, но и по -висок риск за проява на метаболитен синдром при диагностициране на псориазис в млада възраст, до 30г., особено при жените (OR= 3,8). При нашите пациенти не намерихме връзка между давността на псориазиса и моментната тежест на заболяването , оценена с PASI, BSA, DLQI, както и с проявите на метаболитен синдром. Възможна причина, за липса на подобна връзка в нашата група от болни е сравнително не -голямата и численост, както и подборът на пациентите, със средно- тежки и тежки форми на заболяването.

Според Henseler и Christophers 1985г., съществуват два пика на заболяемост по отношение на възрастта на пациентите. Единият е при

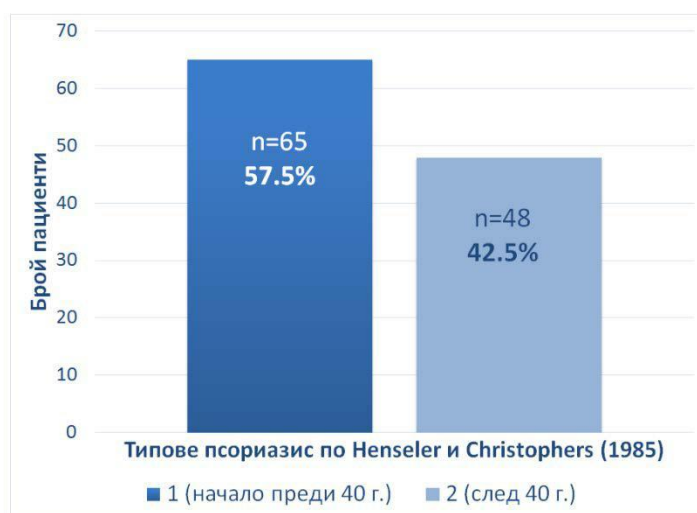
млади хора, около 16г. възраст за жените и 22г. за мъжете. Среща се при носители на HLA-Cw6 (PSOR-1), свързан е с ранно начало на болестта, по тежко протичане, и склонност към генерализиране. При тези пациенти се намира генетична предиспозиция- херeditарна форма на псориазис вулгарис. Вторият пик на заболяемост е при 60г. възраст за жените и 57г. за мъжете и се приема за спорадична проява. При нашите пациенти се откриха два пика на заболяемост, между 21-30г. и 51-60г., което донякъде съвпада с двувърховата крива на Henseler и Christophers. Известно е от редица епидемиологични проучвания , че около 30% от децата и възрастните, боледувачи от псориазис имат близък роднина по първа сребрена линия , боледувач от същото заболяване.(Bronckers и сътр.,2015г.;Griffiths и съавт. 2007г.;) Кръстосани мултицентрични проучвания установяват, че този процент е по-висок при начало на заболяването в детска възраст, съответно 71% при деца боледувачи от псориазис в Австралия и 51,4% в САЩ. (Mercy и сътр., 2013г.) Фамилност при пациентите, включени в настоящото проучване - данни за близки родственици в низходяща, или във възходяща родствена линия се намериха при 28% от 113 болни, което е в рамките на описаното в цитираните проучвания. **Фигура.5**



Фигура 5: Фамилна анамнеза, за наличие на болен от псориазис при 28% от болните.

Наличието на фамилно засягане и свързаното с него по-ранно развитие на псориазичната болест е обект не само на епидемиологичните, но и на съвременните генетични проучвания. Първи тип псориазис, с клинични прояви под 40г. възраст, по Henseler и сътр.1985г ., е асоцииран с HLA-Cw6, HLA –B13 и HLA –B57. Протича по-тежко, често с фамилно засягане, като младите хора са склонни да развиват еруптивен гутатен тип псориазис, предшестван от инфекции на горните дихателни пътища. Втори тип псориазис, който се изявява след петата декада, е асоцииран с HLA-Cw2 и HLA–B27, като протичането е по-леко и при него , честотата на палмоплантарния псориазис е сигнификантно по-висока. При нашите пациенти преобладават заболялите от псориазис преди 40г., те са 65(57,5%), а проявилите заболяването след тази възраст са 48(42,5%).

Фигура 6.

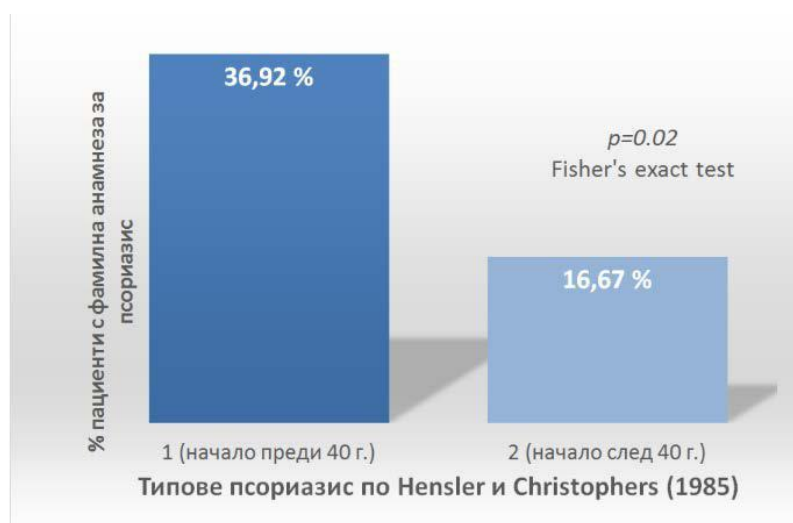


Фигура 6 : Брой пациенти с псориазис тип 1 и тип 2.

Литературните данни, за наличието на генетична предиспозиция при псориазис тип 1, ни насочват към **изследването на вит.Д статуса при нашите пациенти с псориазис тип 1 и тип 2**, като едновременно се отчитат и съпровождащите клинични и лабораторни инфламаторни прояви. Поради това, събрахме информация за проявите на фамилност при пациентите , групирани според тип 1 и тип 2 на заболяването. Подобна асоциация, между дефицит на вит. Д и тип 1 псориазис отчитат при изследване на 108 болни с първи тип псориазис Sathishkumar и сътр.2015г. Авторите установяват дефицит на вит.Д при 77%, а затлъстяване и метаболитен синдром съответно при 10,7% и 14,5% от пациентите. При други възпалителни заболявания, за които е известно наличието на фамилност и възможна генетична асоциация с псориазис, като ревматоиден артрит, болест на Крон, системен лупус еритематодес ,захарен диабет, витилиго, също е констатиран дефицит на вит.Д.

(Piotrowska,W и сътр. 2016г.) Фамилната обремененост, която се установи при 32(28%) от обследваните 113 болни , се разпредели, както следва: при 8 болни се намери псориазис тип 2, а при 24 псориазис тип1. Според получените резултати, броят на пациентите с фамилност, сред проявилите заболяването преди 40г. надвишава 2,2 пъти броя на пациентите, които имат близки, също боледувачи от псориазис, сред проявили псориазиса след 40г. възраст.

Сигнификантната позитивна корелация, между фамилност и ранната проява на заболяването ($p=0,02$), изявена в основната група от 113 болни от псориазис, съответства на установената от Henseler и сътр.1985г. връзка между тези два показателя. **Фигура 7.**



Фигура 7: Фамилна обремененост при пациентите с псориазис $n=113$, тип 1 и псориазис тип 2.

1.2 Обсъждане на резултатите от рутинните лабораторни и биохимични изследвания на 113 болни с псориазис: Таблица 1

Таблица 1: Резултати от рутинните лабораторни хематологични и биохимични изследвания при включените 113 пациента с псориазис.*

Показател	Средна стойност	Лабораторен резултат				Нормални стойности на лабораторията
		SD	Min	Max	95% CI	
CUE mm/h	19,54	12,44	5	50	15,27 – 23,82	Мъже 2-28 (37) Жени 2-37 (39)
Хемоглобин g/l	138,80	13,70	92	175	136,2 - 141,4	Мъже 130-180 Жени 120-160

Еритроцити .10 ¹² /l	4,75	0,52	3,7	5,8	4,67 – 4,85	Мъже 4,5-6,5 Жени 3,9-5,9
Левкоцити .10 ⁹ /l	7,43	2,13	3,1	16,8	7,0 – 7,83	4-10
Тромбоцити .10 ⁹ /l	283,60	76,75	115	448	269,1 – 289,1	140-440
CRP mg/l	14,20	22,9	0,05	158	9,93 – 18,47	0-5
Глюкоза mmol/l	6,88	3,6	3,9	24,8	6,18 – 7,85	4,1 – 5,9
Холестерол mmol/l	5,11	1,06	2,62	8,29	4,90 – 5,32	2,7 – 5,2
Триглицериди mmol/l	1,60	0,93	0,58	7,66	1,42 – 1,80	до 1,7
HDL-холестерол mmol/l	1,40	0,54	0,53	4,19	1,28 – 1,53	Мъже >1,04 Жени >1,29
Пикочна кисе- лина mmol/l	329,40	114,5	49	806	305,8 – 353,0	Мъже 220-547 Жени 184-464
Урея mmol/l	5,58	1,97	1,3	12,0	5,18 – 5,98	3,2 – 8,2
Креатинин mmol/l	83,05	19,33	63	140	79,07 – 87,03	Мъже 62-115 Жени 44-97
АСАТ U/l	29,60	22,0	16	194	25,30 – 33,40	0-34
АЛАТ U/l	27,60	23,92	5,0	218	22,93 – 32,28	10-49
ГГТ U/l	49,37	105,4	8	1020	28,35 – 70,39	Мъже до 73 Жени до 38

*Използвани съкращения в таблицата: CUE – скорост на утаяване на еритроцитите; CRP – С-реактивен протеин; HDL – липопротеини с висока плътност; SD – стандартно отклонение; Min – най-ниска стойност в групата изследвани; Max – най-висока стойност; 95% CI – доверителен интервал.

От систематизираните в таблицата рутинни хематологични и биохимични изследвания на 113 болни от псориазис, включени в проучването, правят впечатление отклоненията в някои от изследваните показатели.

Повишени са средните стойности на кръвната захар, С- реактивния протеин, а са понижени стойностите на HDL- холестерола. Таблица.1

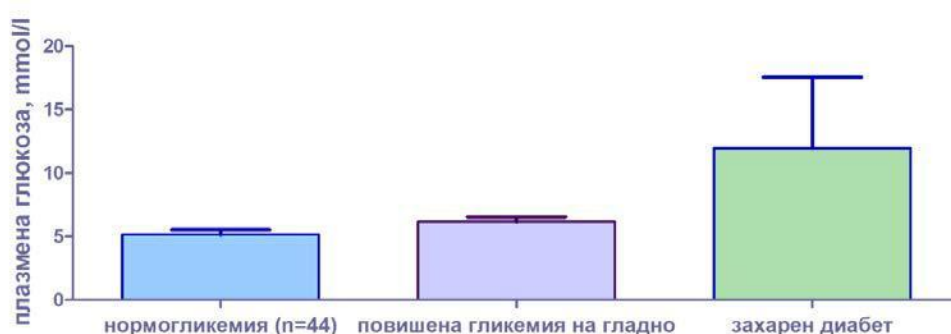
Нарушеният глюкозен толеранс при псориазисно болни, стимулиран от проинфламаторни фактори е част от метаболитния синдром и е обект на редица мащабни проучвания. От получените резултати се установи, че при повече от половината от изследваните наши пациенти- **69(61%)**, се констатира нарушение в обмяната на глюкозата. При 39(34%) от болните се регистрира повишена гликемия на гладно, над 5,6 mmol/l. Проявен захарен диабет се намери при 30(27%) от псориазисно болните.

Фигура 8.



Фигура 8: Относителен дял на нарушенията в обмяната на кръвната захар при 113 болни от псориазис.

Обменните нарушения са характерни за пациентите с изявен псориазис вулгарис и са част от системните инфламаторни прояви на заболяването. Така например Langan, S и сътр. 2012г., в кохортно проучване, обединяващо 4065 лица с доказан псориазис вулгарис и 40 650 съответстващи контроли регистрират повишено ниво на глюкозата при 22% от псориазиците срещу 16% от контролите (OR 1.44, 95% CI 1.33 1.56). Авторите на цитираното проучване намират връзка между тежестта на псориазиса, оценена чрез BSA метода и наличната гликемия. При лека, средно тежка и тежка форма на псориазис, гликемията нараства успоредно с тежестта на заболяването, както следва: OR = 1,10 <1,31< 1,46. Изследваните от нас пациенти попадат са с тежка форма на заболяването >10% BSA. Тази особеност на подбраната група обяснява по високия процент на лицата с хипергликемия и диабет- общо 61%, спрямо 22% в цитираното кохортно проучване. Потърсихме и намерихме връзка, между **плазмените нива на глюкозата и Индекса на телесна маса (BMI)**, при 113 болни от псориазис, като при сравнителния анализ се установи позитивна сигнификантна връзка между двата показателя ($p=0,03$), която съответства на литературните данни. **Фигура 9.**



Фигура 9: Плазмени нива на глюкозата при 113 болни от псориазис.

Сигнификантна позитивна връзка се установи и между стойностите на глюкозата и друг от компонентите на метаболитния синдром- **серумното ниво на триглицеридите** ($p=0,0001$).

Като компоненти от метаболитния синдром, хипергликемията и хиперлипидемията са част от инфламаторните обменни нарушения, съпътстващи развитието на псориазисната патология, като в основата на кожното заболяване и патологичната обмяна стоят единните патогенетични механизми на системно възпаление.

Метаболитните отклонения в обмяната на липидите и на кр.захар при обследваните 113 болни с псориазис ни насочиха към изследването на вит.Д статуса на пациентите, защото по налични литературни данни има връзка между хиповитаминозата на вит.Д и изброените метаболитни нарушения. Освен това, според Osati и сътр. 2016г., коригирането на вит.Д дефицита при 210 доброволци, повишава чувствителността на клетките към инсулина и спомага за поддържането на глюкозата в нормални граници при по-ниски инсулинови нива.

1.3 Прояви на безитас и метаболитен синдром при 113 пациенти от основната група с псориазис:

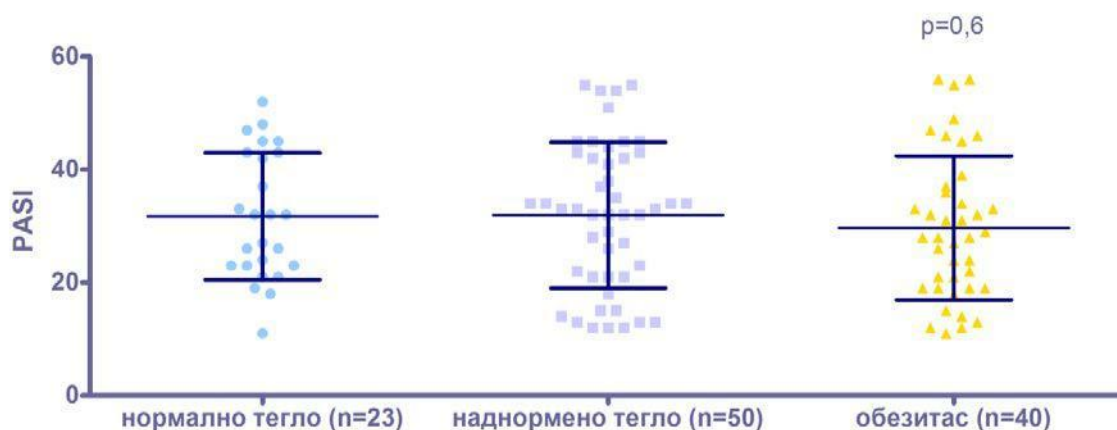
Телесният индекс (Body mass index-BMI) е общоприет показател за степента на затлъстяване.Теглото се приема за наднормено при BMI над 25 kg/m², а при стойности надвишаващи 30 kg/m² говорим за затлъстяване.

Анализът на отклоненията в телесната маса, изчислена с помощта на BMI, при нашите 113 пациенти, показва, че с наднормено тегло са 23(37%) от 62 мъже, а 27(44%) са със затлъстяване. При 27(53%) от 51 жени се установи наднормено тегло, а при 13(25%) безитас, или общо за цялата група от 113 пациенти със средно тежък и тежък псориазис **се намериха наднормено тегло, или затлъстяване при 90(79,6%)** от болните.

По данни на СЗО, между 30% и 7 0% от възрастното население на Европейския съюз е с наднормено тегло, а от 10% до 30% са със затлъстяване.В Съединените щати съответно 66% и 32% са с наднормено тегло и безитас. По данни от 2009г. в Япония с наднормено тегло са 30,5% от мъжете и 20,2% от жените, като само при 3% има затлъстяване. Получените от нас данни за BMI при обследваните 113 болни с псориазис се вписват в горните граници на данните на СЗО за отклоненията в телесната маса сред населението в ЕС. В проучването си, Herron M и сътр. 2005 коментират причинно следствената връзка между затлъстяването при 1998 болни от псориазис вулгарис и 500 контроли, като отчитат, че наднорменото тегло и затлъстяването се появяват след проявата, на псориазиса. С тази си теза авторите обръщат внимание на десоциализиращото въздействие на заболяването и тенденцията към

намалена физическа и социална активност, както и на самоизолацията на пациентите страдащи от псориазис. Според тях затлъстяването е по-скоро последствие, а не предразполагащ към заболяването фактор. В друго контролирано проучване върху 200 болни от псориазис и 285 контроли Mallbris и сътр.2006г., не намират връзка, между годината на поява на псориазис вулгарис и BMI на пациентите и отдават хиперлипидемията при псориазисно болните на генетични фактори, а не на продължителността на заболяването. В сравнително проучване на 560 болни, с не повече от две годишна давност от появата на псориазис вулгарис и на 690 болни от други дерматози, проявили се в рамките на две години, Naldi и сътр. 2005г., установяват сигнификантна връзка между BMI и появата на псориазиса, което е в противовес на цитираните по-горе проучвания и говори, че затлъстяването, може да бъде сред отключващите заболяването фактори. През 1995г. Hensler и Christophers публикуват данни за позитивна корелация между BMI и появата на псориазис вулгарис при бялата раса. В последващи проучвания, въпросната зависимост е многократно потвърдена. В тази връзка Sommer и сътр. 2006 г., в кохортно проучване с включени 581 болни от псориазис и 1044 контроли, коментират изявената терапевтична резистентност и тежест на заболяването, които се срещат по-често при пациентите с obesity. В казуистично съобщение, след гастроинтестинален байпас при двама болни с телесен индекс над 50кг/кв.м, Hossler и сътр.2011г., са отчели значително подобрене на псориазиса.

При пациентите от настоящото проучване не се намери положителна корелация между тежестта на псориазис вулгарис, оценена с PASI и телесния индекс- BMI, данните са представени на **Фиг.10**.



Фигура 10: Тежест на псориазиса, оценена с PASI според телесното тегло на пациентите, оценено с индекса на телесна маса- BMI.

Като цяло обаче, се установи нормално тегло едва при 23-ма от обследваните 113 болни. Наднорменото тегло предоставя излишък от висцерална мастна тъкан за отлагане на мастно разтворимия вит.Д и

намалява неговото серумно ниво, респективно неговите калцемични и не калцемични хормонални ефекти. От друга страна самата висцерална мастна тъкан е източник на проинфламаторни цитокини, участващи в системното възпаление.

От нашите 113 пациенти с псориазис, 45(39,8%) болни, от които 21(41,2%) жени и 24(38,7%) мъже се обединяват от компонентите на метаболитния синдром. **Таблица 2.**

Таблица 2: Клинични компоненти на метаболитния синдром при 113 пациента с псориазис.*

Показател	Резултат					Различие, според пола <i>p</i>
	Средна стойност	SD	Min	Max	95% CI	
Телесно тегло, kg	84,48	20,08	50	180	80,73 – 88,20	0.0002
• Мъже	90,27	20,82	60	180	85 – 95,56	
• Жени	77,43	16,81	50	132	72,70 – 82,16	
BMI, kg/m ²	29,86	6,88	19,5	52,6	28,58-31,15	0,07 <i>ns</i>
• Мъже	30,97	7,48	20	52,6	29,07-32,87	
• Жени	28,52	5,87	19,5	50,9	26,87-30,17	
Обиколка на талията, cm	99,01	21,04	59	160	95,09 – 102,9	0,001
• Мъже	104,3	21,03	62	160		
• Жени	92,57	19,37	59	148	98,97-109,6	
					87,12-98,02	

*Използвани съкращения в таблицата: BMI – индекс на телесна маса; SD – стандартно отклонение; Min – най-ниска стойност в групата изследвани; Max – най-висока стойност; 95% CI – доверителен интервал; *p* - ниво на значимост; *ns* – липса на статистическа значимост.

Групата от болни с псориазис, която покрива критериите за метаболитен синдром *n*= 45 , не се различава статистически по тежест на псориазиса, оценен с PASI, BSA, DLQI от групата без метаболитен синдром *n*=68.

Включващият критерий за формирането на метаболитния синдром е уголемената обиколка на талията (WC), респективно, увеличената висцерална мастна тъкан . Този критерий се покри от 74(65%) болни, от които 41(80,4%) жени и 33(53,2%) от мъже. Следват болните с АХ- 66 (59,3%), почти толкова са и пациентите с наднормени нива на кр.захар 65(58,2%). **Таблица 3.**

Таблица 3: Метаболитен синдром и неговите компоненти, според критериите на IDF (2005), при 113 пациента с псориазис.*

Характеристика	Дял при пациентите с псориазис
Обиколка на талията	
• ≥ 80 cm при жени	80,4 %
• ≥ 94 cm при мъже	53,2 %
Хипертриглицеридемия	
Триглицериди в серума $\geq 1,7$ mmol/l	31,0 %
Артериална хипертония, АН $\geq 135/80$ mmHg	59,3 %
Гликемия на гладно, плазмена глюкоза $\geq 5,6$ mmol/l	58,2%
Намален HDL-холестерол	
• $<1,29$ mmol/l при жени	18,1%
• <1.04 mmol/l при мъже	23,8 %
Метаболитен синдром	39,8%
• Жени	41,2%
• Мъже	38,7%

*Използвани съкращения в таблицата: АН – артериална налягане; HDL – липопротеин с висока плътност.

Псориазис вулгарис и метаболитният синдром са инфламаторни заболявания. Те са и генетично обвързани. Редица гени PSORS2, PSORS3, и PSORS4 определят предиспозицията към кожното заболяване и едновременно са асоциирани с метаболитните нарушения. В проучване върху 338 пациенти с псориазис и 334 контроли, хоспитализирани с други кожни заболявания, Gisondi и сътр. 2007г., установяват, че метаболитният синдром се среща значително по-често при псориаитично болните- 30.1%, срещу 20,6% ($P = .005$, OR: 1.65, 95%, CI: 1.16–2.35). В сравнително проучване върху 581 хоспитализирани с псориазис и 1044 болни с други заболявания, Sommer D и съавт. 2006 намират по-висок риск от проява на метаболитен синдром при пациентите с псориазис (OR = 5.29). Авторите дискутират и възможностите за терапевтично повлияване на дерматозата, едновременно с коригирането на метаболитните отклонения. Обединяващият критерий при формирането на констелацията на метаболитния синдром е увеличената обиколка на талията (WC), като измерването и е достъпен метод за оценка на наличната висцерална мастна тъкан. При нашите пациенти установихме увеличена обиколка на талията при 80,4% ($n=43$) от жените, спрямо 53,2 % ($n=33$) при мъжете. Подобни данни за, за висок дял на жените с абдоминално затлъстяване сред болните от псориазис, както и за риска от развитието на метаболитен синдром при тях, коментират Danielsen и сътр. 2015г. В

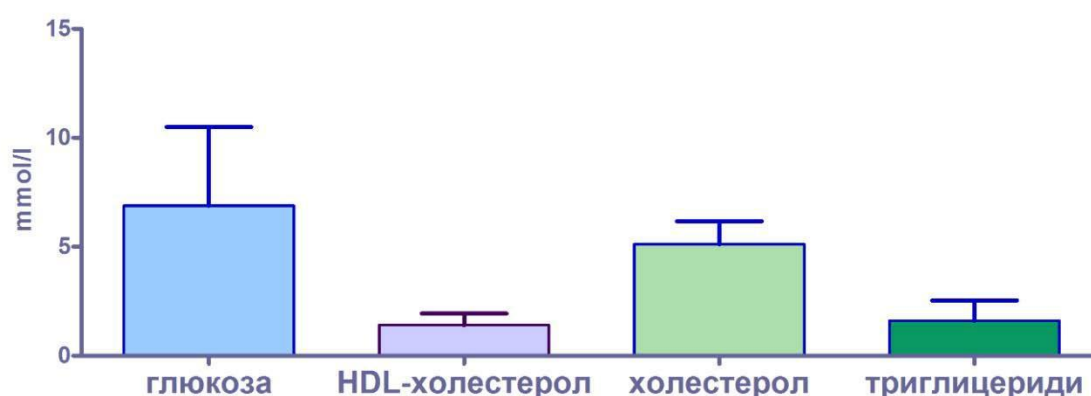
кохортно проучване с 10 521 участници, на възраст между 30 и 79 години, авторите откриват данни за по-леко, или по-тежко протичащ псориазис при 1137 от тях. Освен това, във всички възрастови групи проявите на метаболитен синдром при пациентите с псориазис са по-чести, в сравнение с останалата популация. Абдоминалното затлъстяване, измерено като уголемена обиколка на талията е най-разпространената проява на метаболитен синдром при жените в цитираното проучване и е в позитивна корелация с тежестта на псориазиса. Рискът от развитие на метаболитен синдром при жените с псориазис в третата декада е 3,8 (CI 95% 1,5-9,7) по-висок, като намалява с възрастта, а при мъжете е 1,35 (CI 95% 1,1-1,6) и остава постоянен с нарастването на възрастта. *Уголемената обиколка на талията при пациентите в нашето проучване е в позитивна корелативна зависимост със серумните триглицериди ($r=0,19$) и CRP($r=0,16$) и в негативна корелация със серумния HDL ($r= - 0,24$), но не и с нивото на кръвната захар.* Подобна зависимост между WC и серумните триглицериди, CRP, HDL ($p< 0.001$) от една страна и кр.захар ($p=0,06$) установяват и Danielsen и сътр. 2015г.

Нарушенията в обмяната на липидите са рутинен обект на проучване от изследователите на псориазис вулгарис през последните години. В тези проучвания се подчертава, че асоциираната с псориазисдислипидемия е сериозен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания.

При пациентите от проучването нивото на холестерола варира от 2,62 mmol/l до 8,29 mmol/l, като при 50 (44,2%) от тях се установи хиперхолестеролемия. В преглед на темата за нарушената липидна обмяна при болните от псориазис, Ma C. и съавт.2013, правят обзор на 25 статистически ревюта, обхващащи периода от 01.01.1980 до 01.01.2012г. В тях са обхванати около 2,4 милиона участници, от които 238 385 с псориазис вулгарис. В 80% от статиите се съобщава за сигнификантна връзка между нарушенията в липидната обмяна и заболяването, при което т.н . съотношение на шансовете odds ratios (ORs) е над 1,0 и варира от 1,04 до 5,55, при включени 238 385 болни с псориазис от общо 2 340 605 участници. Част от проучванията намират връзка между тежестта на псориазиса и наличната дислипидемия. Установяват положителна корелация между степента на дислипидемията и тежестта на заболяването, при изследване на 2 662 пациенти с лека форма и 810 с тежка форма на дерматозата.

Установените в нашето проучване данни за висок процент на пациентите с псориазис- 44,2%, при които се открива завишен холестерол съвпадат с резултатите от проучванията, на Yiu K.H., и сътр. 2013 и Ma C. и сътр. 2013г., в които се обръща внимание и на рисковете, от развитието на прематурна атеросклероза при тези болни.

Изследването на липидната обмяна и в частност на холестерола при нашите болни се направи не само, за да се открият метаболитните нарушения при пациентите с псориазис, които са известни и описани многократно в литературата, но и за да послужат като база, за сравнение при установяването на очакваните нарушения във вит.Д статуса. Подобна идея са реализирали Orgaz-Molina и сътр. 2013г., в проучването си върху 122 болни от псориазис, от които 61 с псориатичен артрит и 61 без псориатичен артрит. Авторите коментират обратно пропорционална зависимост между серумното ниво на 25(OH)D и общия холестерол ($r = - 0.440$; $P = .000$), при болните без псориатичен артрит и липсата на зависимост между 25(OH)D и компонентите на метаболитен синдром при пациентите с псориатичен артрит. Нивото на серумният HDL и триглицеридите, при 113 пациентите с псориазис вулгарис, се изследваха, както като компонент от метаболитния синдром, така и за да се установи връзката им с вит.Д статуса. **Фигура 11.**



Фигура 11: Серумни нива на биохимичните компоненти на метаболитен синдром при 113 болни от псориазис.

При 23,8 % (n=15) от мъжете и при 18,1% (n=9) от жените, включени в проучването се намери патологично понижен високоплътен холестерол HDL. Средната стойност на HDL от 1,4 mmol/l (SD 0,54; min 0,53 max 4,19, при CI 95% 1,28- 1,53) е в негативна корелативна зависимост с обиколката на талията(WC), използвана за оценка на висцералната мастна тъкан ($r = - 0,24$). Серумните триглицериди са завишени при 31% (n=35) от пациентите, със средна стойност от 1,6 mmol/l (SD 0,93; min 0,58 max 7,66 при CI 95% 1,42- 1,80), противоположно на високоплътния холестерол HDL и се намират в позитивна корелация с обиколката на талията(WC). Получените данни, според които **31% от болните с псориазис** включени в проучването са с повишени серумни триглицериди, са сходни с описаните в литературата. Хипертриглицеридемията и заниженият високоплътен холестерол са компоненти на метаболитния синдром. Интересна е връзката

между тези показатели и тежестта на псориазис вулгарис, респективно PASI и риска от проявата на атеросклероза при псориаichtlichно болните. Измерването дебелината на интимата (Intima-media thickness- IMT), с помощта на високочестотен ултразвуков апарат с висока резолюция е неинвазивен метод за оценка на степента на атеросклероза. Използвайки този метод при 40 болни от псориазис и съответните контроли, Antonucci и сътр. 2014, установяват статистически значима по-голяма дебелина на интимата при болните от псориазис, в сравнение с контролите (1.465mm, $P < 0.001$). По отношение на останалите биохимични показатели те констатираат значима положителна корелация между IMT и общия холестерол ($r=0.466$ $P < 0.01$), LDL- холестерола ($r=0.518$ $P < 0.01$), триглицеридите ($r=0.285$ $P=0.01$) и PASI ($r=0.515$ $P < 0.01$). Подобна корелация между IMT и BMI не е била намерена ($r=0.132$ $P=0.244$). При нашите пациенти се намери обратно пропорционална връзка между **триглицеридите и високоплътностния холестерол HDL (0,006)**, но не се отчете значима връзка между PASI и липидите.

1.4 Прояви на псориаichtlichен артрит при 113 болни от псориазис.

Ставните промени при псориаichtlichния артрит споделят общи инфламаторни патогенетични механизми с кожните прояви на заболяването. В класическото описание на Moll и Wright-1973г ., ставните прояви на псориаichtlichния артрит, се обединяват в пет групи. Асиметричен олигоартрит с дактилит, при 70% от пациентите; симетричен полиартрит, подобен на ревматоиден артрит в 25%; класическа форма, която засяга дисталните интерфалангиални стави в 5-10% от болните; мутилиращ артрит в 5%; спондилоартрит, при 5-40% от пациентите. Според съвременните критерии, диагнозата „псориаichtlichен артрит“, може да бъде поставена, след като се покрият изискванията, за сбор от 3 и повече точки по CASPAR (**C**lassification **C**riteria for **P**soriatic **A**rthritis). За да направим оценка, според изискванията на тези критерии, на ставните промени при 113 болни със средно тежка и тежка форма на псориазис, включихме в анкетната карта въпроси, относно наличието на фамилност на заболяването. Описа се наличието на дактилит и псориаichtlichна ониходистрофия, изследва се и ревмафактора, според изискванията за покриване на CASPAR. Част от пациентите бяха консултирани и с ревматолог. При необходимост, болните бяха насочвани за рентгеново изследване на засегнатите стави. В резултат се диагностицира проявен псориаichtlichен артрит **при 40 (35%)** от хоспитализираните. **Фигура12.**



Фигура 12: При 40 (35%) от 113 болни със средно тежък и тежък псориазис се диагностицира псориатичен артрит.

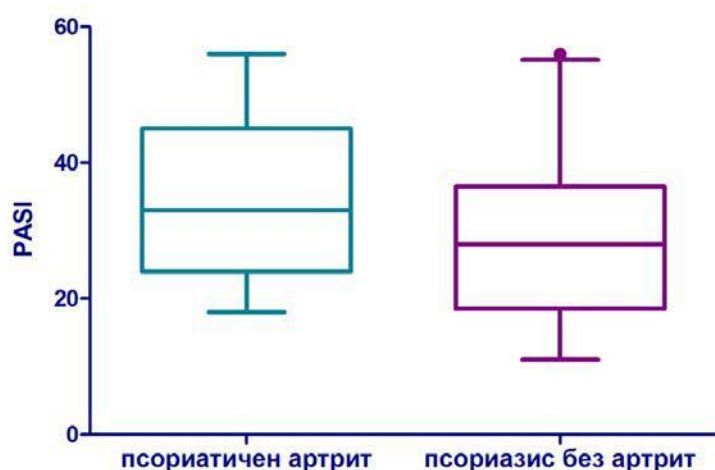
Получените от нас резултати са сходни с тези на National Psoriasis Foundation (2016), където се описва, че до 30% от пациентите с псориазис имат диагностициран псориатичен артрит. В подобни проучвания, честотата на PsA сред общата популация е от 3.4 до 8 на 100 000, а при болните от псориазис варира в доста широки граници 6-42%. Вариациите вероятно се дължат на трудностите, при диагностицирането на псориатичния артрит, изискващи клиничен опит от страна на дерматолозите и сътрудничество с ревматолози, при съответната възможност за лабораторни и образни изследвания на пациентите. Приемането на единни диагностични критерии - CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), безспорно допринася за прецизирането на клиничните и епидемиологични проучвания.

Според Господинов и сътр.2012г., псориатичният артрит е на второ място сред проявените коморбидни заболявания, диагностициран е при 92-ма (53%) от избраните 174 болни от псориазис с коморбидитет, което го поставя непосредствено след артериалната хипертония, установена при 96 (55,17%) от болните. Сравнително високият брой на пациентите с псориатичен артрит - 40 (35%) в нашето проучване обясняваме с особеностите на обхванатия контингент от болни. Всички те са със средно тежка и тежка форма на заболяването ($PASI > 10$), а е установено, че тежко протичащият псориазис с големи плаки, както и псориазисът на ноктите са в позитивна корелация с PsA, (Spelman, L. и сътр.2016г.).

Възрастта на пациенти с псориатичен артрит 56.85 ± 11.98 г., не се различава сигнификантно, както от възрастта на общата група

55.14±13.25г., така и от групата на пациентите с псориазис, без псориаатичен артрит. Болните с PsA и псориазис тип 1 n=23 (57.5%) са с малко повече, от тези с псориазис тип 2 n=17 (42.5%). Пациентите без PsA с 1 тип псориазис са n=42 (57.53%), а с тип 2 n=31, като разликата не е сигнификантна. За разлика от Queiro и сътр.2012, които намират сигнификантна разлика при болни с PsA в тежестта на заболяването, оценена с PASI (8.2±4 vs. 3.6±2.2, p=0.0001), между псориазис тип 1 и тип 2, разликата при нашите пациенти не е сигнификантна. Възможната причина е в дизайна на нашето проучване, изключващо пациентите с по-леки форми на заболяването, с PASI < 10, каквито преобладават в цитираното по-горе проучване.

Ако обаче, се игнорира делението на псориазис тип 1 и тип 2, се установява, че пациентите с псориаатичен артрит имат сигнификантно по-висок PASI: 35.20 ± 11.31 vs. пациентите с псориазис без артрит 28.82 ± 12.51, (p=0.012). **Фигура 13.**



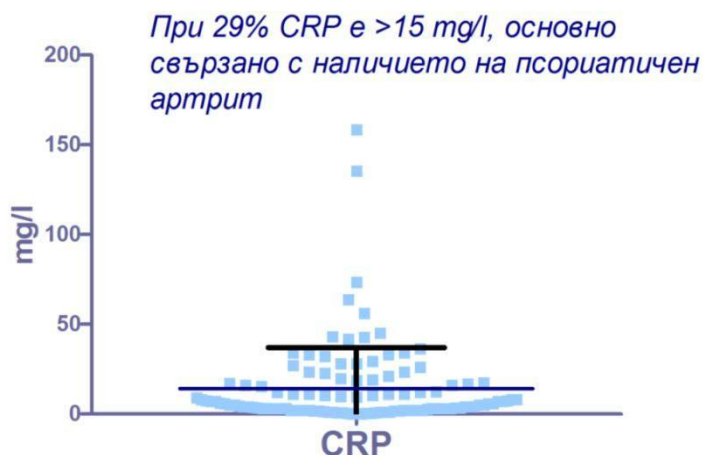
Данните са представени като средна стойност и 95% доверителен интервал

Фигура 13: Пациентите с псориаатичен артрит имат по-високи стойности на PASI, в сравнение с пациентите без артрит (p= 0,012).

1.5 С-реактивен протеин при пациентите с псориазис .

Един от общоприетите маркери, характеризиращи възпалителните процеси е С- реактивният протеин (CRP). Произвежда се от черния дроб и е познат, като острофазов реагент. Стойностите му са показателни за оценка на инфламаторните процеси при пациенти с псориазис, както и на коморбидните заболявания, при които се установяват подобни патогенетични механизми. В настоящото проучване използвахме CRP за оценка на възпалителния процес при болните от псориазис, като

изключихме от проучването пациенти с налични други фактори, които могат да повишат стойностите на CRP. При извършените изследвания завишени стойности на CRP се намериха при **59 (52,2%)** от **113** болни с псориазис. От тях 32(29,2%) имат CRP >15mg/l, с което надвишават три пъти нормата от 5mg/l и при всички тях, освен при един пациент това се свързва с наличието на псориатичен артрит. **Фигура 14**

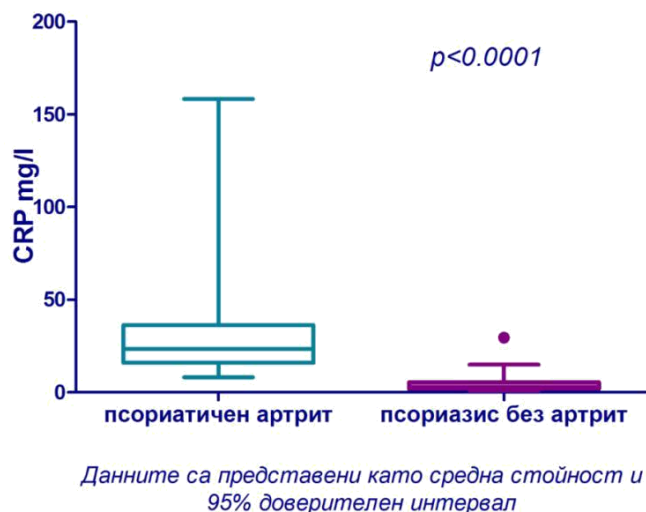


Фигура 14: Високите стойности на C- реактивния протеин са свързани с наличието на псориатичен артрит.

В голямата си част, научните изследвания върху CRP при пациенти от псориазис, разглеждат неговата роля, за преценката на тежестта и прогресията на заболяването. В статистически преглед върху научните публикации, в достъпните търсачки Pubmed и Embase, Beugi и сътр. 2014г., намират 32 проучвания по темата. В 28 от тях се сравняват стойностите на CRP при болни от псориазис, спрямо контроли, като в 24 проучвания се намира сигнификантна разлика в стойностите на CRP между двете групи.

В 12 от 16 публикации се открива сигнификантна корелация между CRP и тежестта на заболяването, а в 15 проучвания се отбелязва нормализирането на показателя, по време на терапия. Описаните асоциации са наблюдавани при средно тежките и тежките форми на заболяването, като за леките форми, не са намерени достътъчно убедителни връзки. Според авторите на обзора, при пациентите с нелекуван псориазис, без псориатичен артрит CRP, би могъл да допълни, даже и да замени PASI (Psoriasis Area and Severity Index), в оценката на моментната тежест на заболяването. За останалите пресмятането на PASI остава стандартен метод в оценката на тежестта на заболяването.

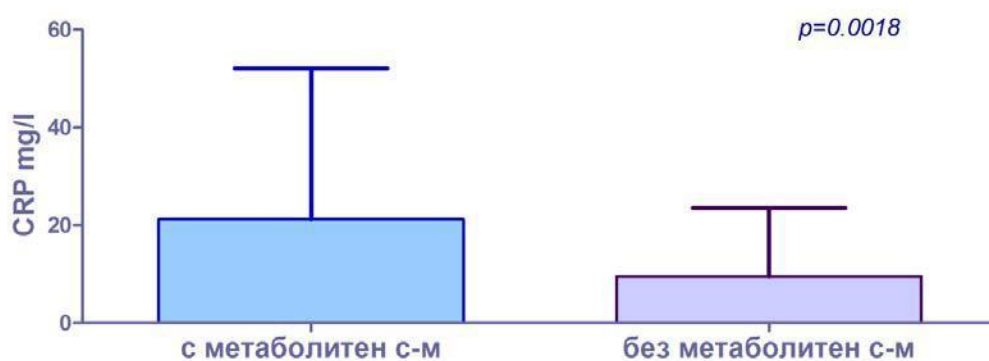
В нашето проучване установихме, че пациентите с псориатичен артрит n=40 (35%) имат сигнификантно по-висок CRP: 31.77 ± 30.61 , спрямо болните от псориазис без артрит 4.13 ± 4.19 , $p < 0.0001$., което потвърждава изнесеното в анализа на Beugi и сътр. 2014. **Фигура 15.**



Фигура15: С-реактивният протеин при пациентите с псориатичен артрит е сигнификантно по-висок ($p<0,0001$).

Даните от проучването, според които при пациентите с псориазис и метаболитен синдром $n=45(39,8\%)$, установеният CRP $21,2 \pm 30,91$ е сигнификантно по-висок, спрямо CRP при болните с псориазис, без метаболитен синдром $9,57 \pm 13,96$ ($p=0,0018$) идват в повържение на тезата, че метаболитният синдром, подобно на псориатичния артрит **споделя общи инфламаторни патогенетични механизми** с кожните прояви на заболяването. В основата им стои идентичен Th1 цитокинен профил медиран от инфламаторните цитокини- IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , както и активирането на PSORS2, PSORS3 и PSORS4.

Фигура 16.



Фигура 16: С- реактивен протеин при 113 болни от псориазис с метаболитен синдром и без метаболитен синдром ($p=0,0018$).

Подобна връзка между CRP и коморбидни за псориазиса нокси, обединени в метаболитен синдром установяват Vadakayil и сътр 2015. При изследване на 100 болни с псориазис, те намират сигнификантно по-висок CRP(корелиращ позитивно с PASI) при болните от псориазис, развили и метабо-

литен синдром (P value = 0.001). В ретроспективно проучване Strober и сътр.2008г., намират повишен CRP, корелиращ с PASI, при болни от псориазис, с и без псориатичен артрит, като стойностите на CRP са се нормализирали след 12 седмична терапия с etanercept.

Резултатите от нашето проучване, също предпоставят приемането на **CRP за полезен лабораторен маркер**, не само при оценката за сърдечно съдовия риск, но и за тежестта на псориазиса, както и за терапевтичното му повлияване. Стойностите на CRP, трябва да бъдат интерпретирани в светлината на провежданата антипсориатична терапия, както и да се отчита актуалната клинична находка, оценена с PASI.

1.6 Урикемия при пациентите с псориатичен артрит и псориазис вулгарис:

Данните от изследването на 113 болни от псориазис вулгарис, показват средно ниво на пикочната киселина от 329,40 $\mu\text{mol/l}$ (SD 114,5; min 49 max 806 при CI 95% 305,8- 353,0) . **Фигура 17.**

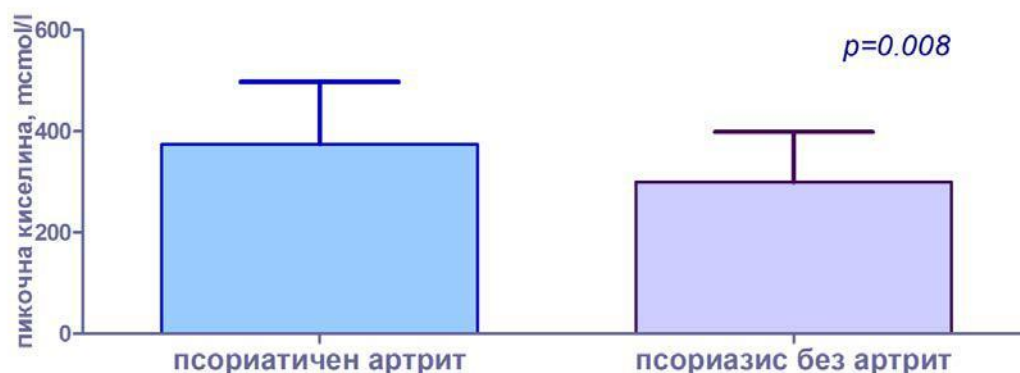


Фигура 17: Хиперурикемия при 113 пациенти с псориазис.

Установихме хиперурикемия само при 5 (4,5%) от пациентите. От анализа на общите биохимични показатели, серумното ниво на пикочната киселина се свързва с HDL- холестерола (обратна пропорционалност $r = -0,32$) и с равнището на триглицеридите ($r = 0,31$), които са и компоненти на метаболитния синдром, но не се асоциирана с моментната тежест на псориазиса, оценена с PASI. След сравнителна оценка на серумното ниво на пикочната киселина, се установи, че **пациентите с псориатичен артрит имат по-висока пикочна киселина, средно $374,7 \pm 123,3 \mu\text{mol/l}$, спрямо тези без артрит $299,6 \pm 99,21$ ($p = 0,008$, CI95%, $333,5 \div 415,8$)**.

Освен това, както се вижда от данните за доверителен интервал, 95% от

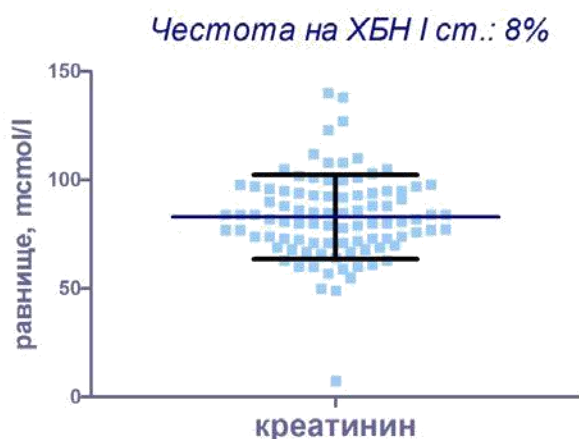
пациентите с псориатичен артрит имат серумно ниво на пикочната киселина в горните граници на нормата. **Фигура 18 .**



Фигура 18: Серумното ниво на пикочната киселина при 113 болни от псориазис е по-високо при пациентите с проявен псориатичен артрит ($p=0,008$).

Хиперурикемията е честа находка при болните от псориазис вулгарис и обект на коментари в многобройни проучвания. При 5(4,5%) от нашите пациенти се установи хиперурикемия, при средна стойност 329,40 $\mu\text{mol/l}$ и максимална от 806,7 $\mu\text{mol/l}$ (SD 114,5; CI 95% 305,8- 353,0). Пикочната киселина е динамичен показател, чиято стойност се определя както от генетични, ендогенни фактори, така и от екзогенни такива- хранителен режим, прием на медикаменти, съпътстващи заболявания. За установяването на пиковите стойности на урикемията са необходими неколкократни, целенасочени изследвания, съобразени със споменатите фактори и наличната ставна симптоматика. Сравнително неголемият дял на пациентите, с регистрирана хиперурикемия в нашето проучване, може да бъде обяснен с еднократното изследване на пикочната киселина, залегнало в дизайна на проучването.

При 9(8%) от нашите болни с псориазис, стойностите на серумния креатинин са завишени и отговарят на ХБН I степен. Тъй като при тях, пикочната киселина е близо до горната граница, но в рамките на нормата, се изключва бъбречно заболяване, като причина за хиперурикемията и тя се свързва по-скоро с метаболитния синдром. **Фигура 19.**



Фигура 19: Серумен креатинин при 113 болни от псориазис, установена ХБН I степен при 8% от болните.

До подобно заключение достигат при анализ на статистически данни, получени от архива на NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey) за годините 2003-2006 и 2011-2012, Lai YC и сътр.2016г., те намират от 11 282 участници в извадките, 297 (2.6%) болни от псориазис и 1493 (13.2%) с хиперурикемия. Въпреки повишеният риск от хиперурикемия ($OR = 1.37$; $P = 0.04$) и от развитието на подагра ($OR = 1.83$; $P < 0.05$) при болните от псориазис, спрямо контролите, връзката не е оценена като сигнификантна. Авторите не намират достатъчно доказателства, за да определят заболяването от на псориазис, за независим рисков фактор, за проявата на хиперурикемия и подагра. Повишената пикочна киселина при болните от псориазис според тях е следствие от метаболитния синдром, който от своя страна е асоцииран със заболяването.

1.7 Оценка на тежестта на заболяването при 113 хоспитализирани с псориазис.

Показателят Psoriasis Area and Severity Index (PASI) се пресметна при всички 113 пациенти с псориазис вулгарис, с помощта на наличните алгоритмични таблици. Прието е, с помощта на PASI (Psoriasis Area and Severity Index), да се обективизира моментното състояние на пациентите с псориазис. Отчита се големината на засегнатата кожна площ по главата-10%, горните - 20% и долните-40% крайници, и трупа- 30%, представени като част от общата кожна повърхност. В скала от 0 до 4 се оценяват интензивността на еритема, десквамацията и инфилтратът по засегнатите участъци. В зависимост от резултата псориазисът се оценява като лек- $PASI < 10$, средно тежък $10 < 30$, и тежък от $30 \div 72$, като 72 е максималния сбор. По литературни данни, около една трета от пациентите боледуващи от псориазис с плаки страдат от средно тежка, или тежка форма на

заболяването , дефинирани като PASI>10, BSA>10, DLQI>10. (Гроздев и сътр., 2013г.; Gisondi, P., 2015г.)

След като изчислихме индекса по описаната методика при 113 хоспитализирани, се установи **средна стойност на PASI от 31,08 (SD 28,76 – 33,40 CI 95%)**. Полученият резултат е на границата, между стойностите характеризиращи средно тежък и тежък псориазис, което е и очаквано при пациенти с показания за хоспитализация. Средната стойност на индекса BSA, отразяващ размера на засегната кожна повърхност при пациентите в групата, като процентно отношение с интактната кожа е **32,52(SD 29,06 – 36,0 CI 95%)** и отговаря на тежка форма на заболяването. При тези болни се установи и силно влошено качество на живот отразено от **DLQI 16,55(SD 15,69 – 17,41 CI 95%)**.Табл. 4

Таблица 4: Клинични наблюдения при включените 113 пациента с

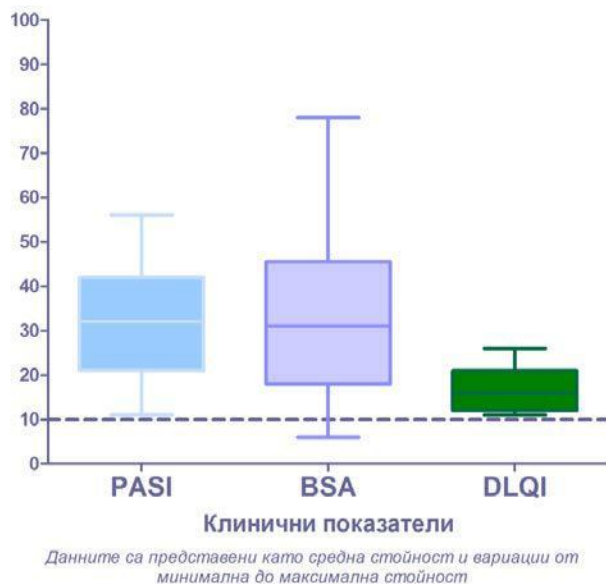
Характеристика	Мъже			Жени			Общо		
	Средна стойност	SD	95% CI	Средна стойност	SD	95% CI	Средна стойност	SD	95% CI
Продължителност на псориазиса, год.	19,37	12,83	16,11 – 22,83	14,55	11,33	11,36 – 17,73	17,19	12,36	14,89 – 19,50
BSA	32,03	19,28	27,14 – 36,93	33,12	17,88	28,09 – 38,15	32,52	18,59	29,06 – 36,0
PASI	29,81	13,05	26,49 – 33,12	32,63	11,56	29,38 – 35,88	31,08	12,43	28,76 – 33,40
DLQI	16,50	4,77	15,29 – 17,71	16,61	4,42	15,36 – 17,85	16,55	4,60	15,69 – 17,41

псориазис.*

**Използвани съкращения в таблицата: BSA – телесна площ, ангажирана от псориазиса; PASI – индекс за активност и площ на засягане при псориазиса; DLQI – индекс за качество на живот при дерматологични заболяване; SD – стандартно отклонение; 95% CI –доверителен интервал.*

Не се намери корелация между давността на псориазиса и стойностите на PASI, BSA, DLQI в момента на изследването. Не се установи и статистически значима разлика в стойностите на PASI за псориазис тип 1-30,06(±12,07) и псориазис тип 2 -32,46(±12,9). **Таблица 4.**

При сравнителен анализ на стойностите на различните скали, даващи оценка на моментната тежест на заболяването, се установи позитивна корелация между PASI и BSA от една страна и DLQI и PASI от друга ($r=0,86$ Pearson). Фигура 20.



Фигура 20: Стойностите от скалите за оценка на тежестта на заболяването PASI и BSA, както и за качество на живот DLQI са със стойности > 10 .

Получените резултати от клиничната оценка на тежестта на заболяването при 113 болни отговарят на средно тежка и тежка форма на псориазис, което предполага разгърната картина на инфламаторни промени, които биха дали отражение във вит.Д статуса и продукцията на LL-37, две от свързаните с имунопатогенезата на заболяването регулаторни молекули, чиито взаимосвързки сме си поставили за цел, да анализираме в настоящото поучване. Други изявиени възпалителни феномени, при които бихме потърсили корелация с вит.Д статуса и инициращият инфламаторните промени при псориазиса кателицидин LL-37, са установените високи стойности на CRP, наличието на метаболитни отклонения и на псориатичен артрит, както и с тежестта на проява на самия псориазис, оценен с PASI, BSA и DLQI.

2. Обсъждане на резултатите от изследването на вит.Д статуса на 92 болни с псориазис.

Определянето на серумното ниво на 25(OH)D се приема от болшинството изследователи за достоверен функционален показател, отразяващ най-пълно съвкупността от автогенно синтезирания в кожата и от алиментарния вит.Д. Дефинирането на референтни стойности на серумния

25(OH)D е обект на множество проучвания, свързани с географското местоположение, особеностите на околната среда, битовите условия, сезонност и др., като определянето на абсолютни и универсални стойности е трудно изпълнимо. Клиничната проява на продължителния вит.Д дефицит е постепенна, стойностите под 10 ng/mL (25 nmol/l) водят до рахит при децата и остеомалация при възрастните, а при нива между 10-20 ng/mL (25–50nmol/l), все още е налице риск от вторичен хиперпаратиреоидизъм. В нашето проучване приехме стойностите под 10 ng/mL (25 nmol/L) за вит.Д дефицит, за инсуфициенция между 10–30 ng/mL (25–75 nmol/L) и за достатъчност на вит.Д нива 30–100 ng/mL (75–250 nmol/L), като при нива над 100 ng/mL (250 nmol/L) се отчитат явления на токсичност. **Таблица 5.**

Таблица 5: Вит.Д статус, според серумното ниво на 25(OH)D.

Витамин Д, 25(OH)D				
	Дефицит	Инсуфициенция	Достатъчност	Токсичност
ng/ml	<10	10 - 30	30 - 100	>100
nmol/l*	<25	25 - 75	75 – 250	>250

*1 ng/ml = 2,5 nmol/l

С помощта на имунофлуоресцентен тест (ADVIA Centaur Vitamin D Total, Siemens), с чувствителност на теста 3.7–150 ng/mL (9.3–375 nmol/L), установихме вит.Д статуса на 92 хоспитализирани със средно тежка и тежка форма на псориазис, на възраст 55.49 ± 12.96 години. В изследването се включиха 50 мъже, на възраст 56.69 ± 13.62 години и 42 жени, на възраст 54.12 ± 12.11 години. В отговор на поставените задачи от проучването, определихме пациентите с отклонения в телесната маса, за да регистрираме и опишем връзката им с вит.Д статуса. От всички 92 обследвани, при 56% се намери наднормено тегло, а при 26% обезитас. Средната стойност от измерените обиколки на талията за цялата група е 98.28 ± 24.45 cm. Изследването на кръвната захар установи, че делът на пациентите с висока кръвна захар на гладно е 16,3%, а със захарен диабет 15,2%. При 56,7% от 92 болни с псориазис, при които се изследва вит.Д статус, се установи псориазис тип 1. Изчислената средната стойност на PASI 32.75 ± 12.07 се разположи в долната граница на тежката форма на заболяването. Намерените стойности на PASI и CRP, при 92 болни от

псориазис, при които се изследва вит.Д статус, не се различават по тип 1 и тип 2 на заболяването. **Таблица 6.**

Таблица 6: Основни данни на пациентите, при които е изследван 25(OH)D статус, n=92.

Мъже/жени	50/42
Възраст на пациента (години)	55.49 ± 12.96
BMI	29.92 ± 7.16
Обиколка на талията, cm	98.28 ± 24.45
СУЕ, mm/h	20.21 ± 13.23
CRP, mg/l	15.10 ± 28.24
Глюкоза, mmol/l	6.89 ± 3.83
Холестерол, mmol/l	5.05 ± 1.06
Триглицериди, mmol/l	1.60 ± 0.98
Пикочна киселина, mmol/l	319 ± 98.74
Ранен, тип 1/Късен, тип 2 псориазис	53/39
PASI	32.75 ± 12.07

Серумните нива на вит.Д при пациентите с псориазис се разпределиха в границите на дефицит, инсуфициенция и достатъчност.

Пресметнатата средна стойност на серумното ниво на 25(OH)D, при 92-ма пациенти с псориазис от **12.07 ng/ml (30.18 nmol/l)**, (95% CI 10.55 – 13.60 ng/ml (26.38 – 33.99 nmol/l)), се позиционира в долната граница на инсуфициенцията, близо до вит.Д дефицита. Разпределението на болните според вит.Д статуса показва достатъчност на вит.Д само при 3 (3.26%) болни, при 45 (48.91%) инсуфициенция, а при 44 (47.83%) дефицит. **Таблица 7.**

Таблица 7: Вит.Д статус на 92 болни с псориазис вулгарис.

	ДОСТАТЪЧНОСТ	ИНСУФИЦИЕНЦИЯ	ДЕФИЦИТ
n, (честота)	3 (3.26%)	45 (48.91%)	44 (47.83%)
Средно 25(OH)D, ng/ml	36.54	15.65	6.75
95% CI	20.51 – 52.57	14.20 – 17.10	6.12 – 7.37

CI: доверителен интервал. ; *1 ng/ml = 2,5 nmol/l.

Получената от нас средна стойност на **25(OH)D** при болните от псориазис - **12.07 ng/ml (30.18 nmol/l)** е по-ниска от средната стойност на 25(OH)D за българската популация от 38,75 nmol/l (95% CI: 38,00 / 39,49). Средната стойност на 25(OH)D за българската популация е установена

от Borissova A. и сътр. 2012г., при изследване на вит.Д статуса на 2032 мъже и жени (20-80год.), участвали в проучването през януари и февруари, когато стойностите на вит.Д са най-ниски. С други думи, средната стойност на **25(ОН)D** при болните от псориазис, получена при изследване на проби през цялата година(всички сезони) е под най-ниските възможни сезонни стойности на популацията, получени през зимата. Само при трима **3 (3.26%)** от нашите пациенти е налице достатъчност на вит.Д, а дефицит е установен при **45 (48.91%)**, срещу 21,3% в популацията. В достъпната литература няма много проучвания, при които вит.Д статуса на болните от псориазис се изследва и сравнява с коморбидни инфламаторни заболявания, като псориаатичен артрит, метаболитен синдром и се обсъжда връзката на 25(ОН)D с тежестта на заболяването, наличието на фамилност и типа на псориазиса. **Таблица 8.**

В проучване на 121 болни с псориазис Orgaz-Molina и сътр. 2013г., установяват стойности за 25(ОН)D от 30.38 ± 9.88 ng/mL при пациентите без псориаатичен артрит и 34.02 ± 12.47 ng/mL при болните с артрит. В нашето проучване, противно на цитираните данни, **пациентите с псориаатичен артрит имат по-ниски стойности на 25(ОН)D от болните без артрит ($p=0,004$)**. В цитираното проучване на Orgaz-Molina и сътр. 2013г., авторите не са изключили от групите пациенти, лекувани с метотрексат, нестероидни противовъзпалителни медикаменти, анти-TNF терапия, калципотриол и други аналози на вит.Д за локално приложение. Прилагането на противовъзпалителна терапия с гореописаните медикаменти би могло, да обясни разминаването в стойностите на 25(ОН)D, доколкото овладяването на инфламаторните прояви е паралелно с нормализиране на вит.Д. статуса.

При изследване на серумното ниво на 25(ОН)D при 148 болни с псориазис и 5693 доброволци, Wilson P и сътр. 2013г. намират средни стойности от 24.2 ng/mL (CI 95 % 22.8–25.7) при болните и 23.6 ng/mL (CI 95 % 22.8–24.5) при доброволците, ($P = 0.37$). Авторите не установяват сигнификантна връзка между 25(ОН)D от една страна и BSA, и PLI (psoriasis life impairment). Диагнозата псориазис е поставена, чрез попълването на анкета от включените в проучването доброволци, а оценката на BSA е поставена въз основа на самооценката на пациентите, с анкетна карта, по „метода на дланите“. В сравнително проучване между 20 болни от псориазис и 20 контроли Zuchi F. и сътр.2015г., получават средни стойности за 25(ОН)D: 23.55 ± 7.6 ng/ml при болните, срещу 22.35 ± 3.10 ng/ml ($p = 0.73$) при контролите. След пресмятане на PASI и DLQI, авторите на проучването достигат до средни стойности от 2.4 ± 3.6 и съответно 4.5 ± 6.0 .

Проследявайки вит.Д статуса на 46 болни от псориазис, без псориаатичен артрит и без назначена системна терапия и на 46 контроли, съответстващи

по пол и възраст, Orgaz-Molina и сътр. 2014г. намират сигнификантно по ниски стойности на 25(OH)D при болните от псориазис (30.5 vs. 38.3 ng/ml; $p = 0.0001$). В същото проучване авторите са установили и сигнификантно по-ниски нива на 25(OH)D при пациентите с псориазис и метаболитен синдром, спрямо тези без метаболитен синдром (24.1 ± 7.5 vs. 32.8 ± 8.9 , $p = 0.007$), както и негативна корелация между 25(OH)D, обиколката на талията, диастоличното кръвно налягане, кръвната захар на гладно и триглицеридите. При контролната група не е установена сигнификантна връзка между 25(OH)D и метаболитния синдром, или компонентите му.

В сравнително, контролирано проучване, проведено в рамките на 4 седмици, за да се избегнат сезонните вариации във вит.Д статуса на 86-те участници, 43 с псориазис и 43 контроли, съответни по пол и възраст, Orgaz-Molina и сътр. 2012г. съобщават следните резултати: серумните 25(OH)D нива на болните с псориазис са сигнификантно по-ниски в сравнение с контролите, (24.41 ± 7.80 vs 29.53 ± 9.38 ng/mL; $P = 0.007$).

Дефицит на вит.Д(<20 ng/mL) се установява при 25,6% от пациентите, срещу 9.3% от контролите ($P = .043$, OR 2.75, 95% CI 1.02-7.96);Инсуфициенция на вит.Д (<30 ng/mL) се открива при 79,1% от болните с псориазис, срещу 58.1% от контролите ($P = 0.037$, OR 1.36, 95% CI 1.01-1.83). Особено интересен, в светлината на коментираната от редица публикации роля на вит.Д в патогенезата на псориазиса е резултатът от използвания от авторите мултивариационен логистичен регресивен анализ, който показва силна асоциация, между наличието на псориазис и вит.Д инсуфициенцията (<30 ng/mL), дори след прилагането на BMI, възраст, пол, прием на вит.Д с храната, инсолацията и фототипа по Fitzpatrick, като конфронтиращи фактори. В проучването не е открита зависимост между нивата на 25(OH)D и PASI, BSA, давността на заболяването, систолното и диастоличното кръвно налягане, HDL, холестерола, триглицеридите и кръвната захар ($P > 0.05$). Според Orgaz-Molina и сътр. 2012г., след мултиплен линеарен регресивен анализ, ниските серумни нива на 25(OH)D са негативно асоциирани с CRP (инфламаторен маркер) и BMI при 43 болни с псориазис, сравнени с 43 контроли. Пациентите с псориазис и BMI ≥ 27 kg/m² имат висок риск от вит.Д инсуфициенция(чувствителност 82.3% и специфичност 51.7%).

В хода на проспективно проучване, върху ефекта от тясновълновата UVB-терапия при 30 болни от псориазис PASI>30 и при 30 контроли, Gupta A. и сътр. 2016г. изследват и 25(OH)D статуса на участниците в проучването. Стойностите на 25(OH)D в началото на облъчването на болните с псориазис са сигнификантно по-ниски от тези на контролите (25.93 nmol/L vs 47.54 nmol/L; $P < 0.001$). След 12 седмична терапия, е налице значително подобрение на PASI, както и нормализиране на вит.Д статуса, но без статистически значима връзка между двата показателя.

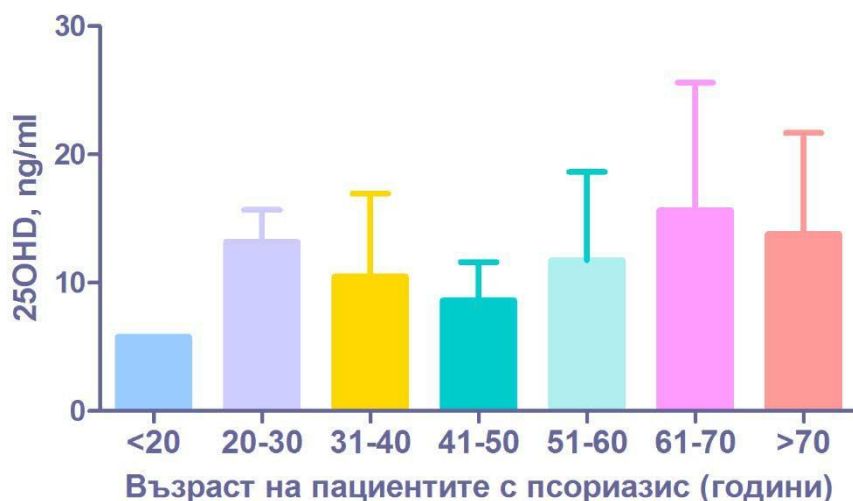
При изследване на 25(OH)D статуса при 145 болни от псориазис и 141 здрави контроли, Gisondi, P и сътр. 2012г., намират значително по-ниски стойности при болните, спрямо контролите $20,7 \pm 11,3$ vs $37,1 \pm 27,6$ ng/ml ($p=0,001$).

В сравнително проучване, Risceri, F. и сътр. 2013 г., изследва вит.Д статуса на 68 болни от псориазис с плаки и 60 здрави контроли. Установени са инсуфициенция и дефицит при 97% от пациентите с псориазис, като нивата на вит.Д са сигнификантно по-ниски от контролната група. Само 3% от пациентите с псориазис имат нормални нива на вит.Д, процентни стойности, доближаващи се до установените в нашето проучване. Авторите намират негативна корелативна зависимост между 25(OH)D и PASI ($r = -0,88; p < 0,001$), но не предоставят стойностите на 25(OH)D, намерени в проучването. **Таблица 8.**

Таблица 8: Проучвания, изследвали вит. Д статус при пациенти с псориазис.

Проучване	Брой пациенти с псориазис	25(OH)D при псориазис (ng/ml)	25(OH)D при контролна група (ng/ml)	p
Gisondi P, 2012(Gisondi et al., 2012)	145	$20,7 \pm 11,3$	$37,1 \pm 27,6$	0,001
Orgaz-Molina, 2012(Orgaz-Molina, Buendía-Eisman, Arrabal-Polo, Ruiz, & Arias-Santiago, 2012)	43	$24,41 \pm 7,80$	$29,53 \pm 9,38$	0,007
Orgaz-Molina, 2013(Orgaz-Molina et al., 2013)	122 N=61 с артрит N=61 без артрит	$34,02 \pm 12,47$ $30,38 \pm 9,78$	-	-
Al-Mutairi N, 2013(Al-Mutairi, El Eassa, & Nair, 2013)	100	$31,5 \pm 14,41$	$53,5 \pm 19,6$	<0,005
Orgaz-Molina, 2014(Orgaz-Molina et al., 2014)	46	30,5	38,3	0,0001
Wilson P, 2013(Wilson, 2013)	148	24,2 (95% CI 22,8-25,7)	23,6 (95% CI 22,8-24,5)	ns
Zuchi F, 2015(Zuchi, Azevedo, Tanaka, Schmitt, & Martins, 2015)	20	$23,55 \pm 7,6$	$22,35 \pm 3,10$	ns
Gupta A, 2016(Gupta, Arora, Jindal, & Bhadoria, 2016)	30	10,37	19,06	0,001

При изследване на вит.Д статуса в различните възрастови групи не намерихме зависимост между възрастта и 25(ОН)D. **Фигура 21** .



Фигура 21: Възрастово разпределение на пациентите с псориазис и изследван 25(ОН)D по декади.

Липса на подобна корелация между вит.Д и възраст в обследваните групи - млади хора (20-44 г.), средна възраст (45-59 г.) и възрастни (над 60 г.) констатираат и Borissova и сътр. 2012г. Според данните на Borissova и сътр. 2012г. от мултиценрично проучване върху 2032 души - 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на възраст $49,30 \pm 14,75$ (20-80) , разделени на три възрастови групи: млади хора (20 -44 г.), средна възраст (45-59 г.) и възрастни (над 60 г.), стойностите на 25(ОН)D са, както следва:

1. Средната стойност на 25(ОН)D за българската популация е 38,75 nmol/l (95% CI: 38,00 / 39,49). 2. Мъжете имат сигнификантно по -високи стойности на вит.Д от жените, 41,51 nmol/l (95% CI: 40,45 / 42,56) , срещу 36,29 nmol/l (95% CI: 35,27 / 37,32), ($p < 0,05$).

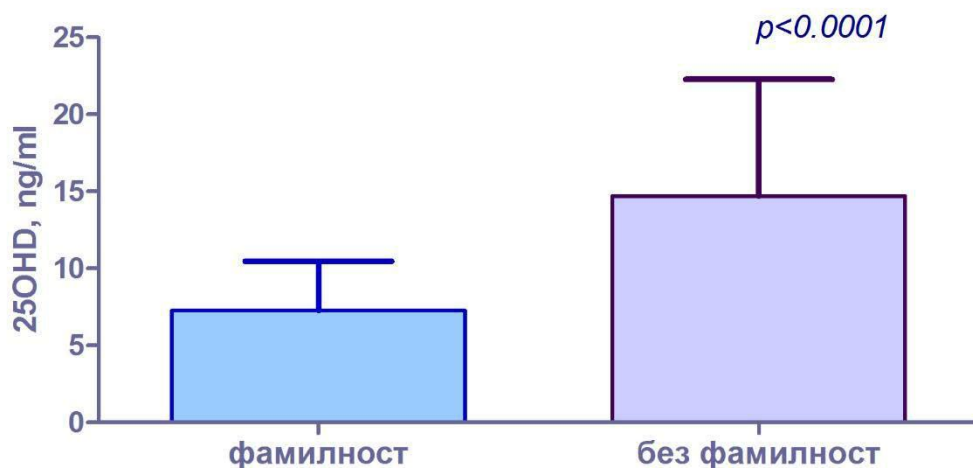
2. Няма сигнификантна разлика в средните нива на вит.Д в трите възрастови групи. За цялата изследвана група, авторите откриват вит.Д дефицит при 21,3% от участниците, инсуфициенция при 54,5% и само при 24,2% отчитат достатъчност на вит.Д.

3. За граница на дефицита в проучването, авторите приемат 25 nmol/l (10 ng/ml), а за граница на вит.Д инсуфициенцията до 50 nmol/l (20 ng/ml). Стойността от 50 nmol/l (20 ng/ml) е избрана, за да разграничи вит.Д инсуфициенция от достатъчност, защото по време на проучването са установили, че под тази стойност на вит.Д нивото на паратхормона започва да нараства, налице е риск от вторичен хиперпаратиреоидизъм. В други проучвания, включително и в нашето се приема 75 nmol/l (30 ng/ml) за гранична стойност между инсуфициенция/достатъчност, защото

е установено, че над тази стойност се осигуряват в достатъчно степен некалцемичните регулаторни, хормонални функции на вит.Д. Изследователите аргументират приемането на по-високата прагова стойност от 75 nmol/l(30 ng/ml) за граница между инсуфициенция и достатъчност, с връзката на вит.Д с генетичната регулация на повече от 80 различни биологични пътища, имащи отношение към канцерогенезата, автоимунните заболявания и сърдечно-съдовите болести, които са асоциирани с вит.Д дефицит.

2.2 Фамилна обремененост с псориазис и вит.Д статус.

Псориазисът е генетично детерминирано заболяване, с фамилна изява. Биологичната активност, синтезът и метаболизмът на вит.Д също са до голяма степен генетично детерминирани, макар и зависими от редица екзогенни фактори. Потърсихме връзка между фамилната изява на заболяването и стойностите на 25(OH)D, установени в серума на пациентите . В изследваната група от 92 болни от псориазис се откри фамилност при 32(34,8%), срещу липса на фамилност при 60(65,2%) от болните. Сравнихме стойностите на 25(OH)D при двете групи- $7,29 \pm 3,18(4,24-16,68)$ ng/ml при пациентите с данни за фамилност и $14,7 \pm 7,57(4,4 -43,86)$ без фамилност. **Установихме, че при болните от псориазис, с данни за фамилност , стойностите на вит.Д са значително по-ниски от тези на пациентите без фамилна анамнеза за псориазис ($p=0,0001$). Фигура 22.**



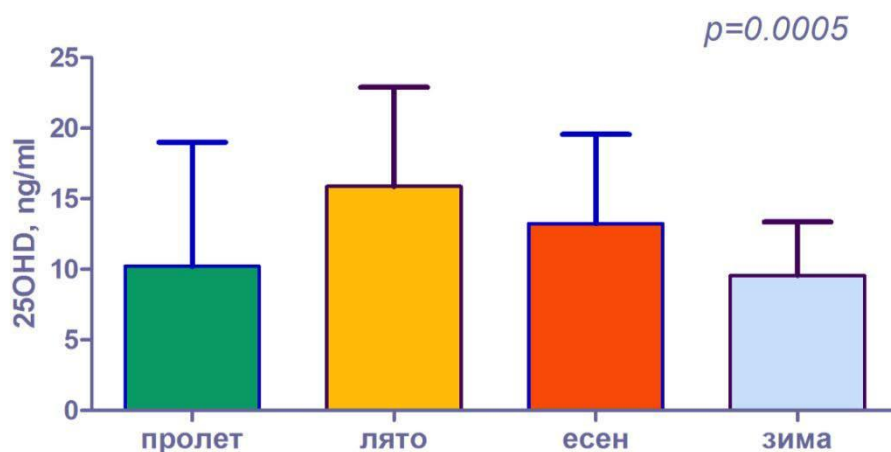
Фигура 2 2: Стойностите на 25(OH)D са значително по-ниски при болните с фамилна анамнеза за псориазис, $p < 0,0001$.

2.3 Сезонни вариации във серумното ниво на вит.Д при пациенти с псориазис.

За да преценим сезонните вариации във вит.Д статуса разпределихме пациентите по сезони. Приехме за пролет периода от 21 март до 20 юни, лято 21 юни до 22 септември, есен от 23 септември до 20 декември и зима от 21 декември до 20 март.

Пресметнаха се средните стойности на **25(OH)D** през четирите сезона, както следва: през пролетта $25,57 \pm 21,96(10,6-109,7)$ nmol/l; лятото $39,70 \pm 17,58(11-79,20)$ nmol/l; есента $33,09 \pm 15,82(11-65,40)$ nmol/l; зимата $23,91 \pm 9,47(11-40,15)$ nmol/l;

Въпреки изразената сезонна динамика на вит.Д статуса: лято > есен > пролет > зима, серумният 25(OH)D остана в рамките на дефицит и инсуфициенция, с изключение на трима болни. **Фигура 23**



Фигура 23: Сезонно разпределение на 25(OH)D при 92-ма пациенти с псориазис.

Вит.Д статусът на българската популация, през различните сезони е изследван от Borissova A. и сътр. 2016г. При съпоставяне на резултатите от изследването на 25(OH)D при хоспитализираните с псориазис (n=92) през четирите сезона, със съответните сезонни стойности на 433 здрави участници в проучването на Borissova и сътр. 2016г., правят впечатление значително по-високите средни стойности на здравите участници и през четирите сезона.

Таблица 9.

Таблица 9: Сравнение в сезонните стойности на 25(OH)D при болни от псориазис n=92 и здрави участници, в проучване на вит.Д статуса в българската популация. (1 ng/ml = 2,5 nmol/l)

Сезон	Брой изследвани	Равнище на Витамин Д – 25(OH)D, nmol/l		
		Средна стойност	SD	95% CI
Пролет (21.03-20.06)	29	25,57	21,96	17,22 – 33,92
	315*	43,56		41,96 – 46,17
Лято (21.06-22.09)	22	39,70	17,58	31,91 – 47,50
	285*	61,74		58,95 – 64,55
Есен (23.09-20.12)	21	33,09	15,82	25,89 – 40,30
	264*	52,75		50,63 – 54,88
Зима (21.12-20.03)	20	23,91	9,47	19,48 – 28,35
	433*	27,14		25,70 – 28,58

*Данни на Проф. Анна-Мария Борисова и колектив, 2016 година. (Borissova и сътр., 2016).

При изследването на 433 участници в проучването на вит.Д статуса през четирите сезона в нашите географски ширини Borissova и сътр. 2016г. достигат до следните стойности за средните нива на 25(OH)D : през зимата 27.14 nmol/l (95%CI: 25.70–28.58), през пролетта 43.56 nmol/l (95%CI: 41.96–46.17), през лятото 61.74 nmol/l (95%CI: 58.95–64.55) и през есента 52.75 nmol/l (95%CI: 50.63–54.88) . Според авторите на проучването нарастването на 25(OH)D от зимата към лятото е по- голямо при мъжете, младежите и хората с дефицит, сравнени с жените, възрастните и хората с инсуфициенция. При нашите 92 болни с псориазис не сме проследили индивидуалната сезонна динамика на вит.Д статуса, изискваща поне четирикратно изследване, поради еднократното изследване на 25(OH)D, заложено в дизайна на проучването.

Сезонните вариации в серумната концентрация на вит.Д са обичайни в нашите географски ширини. Географското разположение на България е в климатичната зона между 41°14' и 44°13' северна ширина . Известно е, че именно географската ширина, има определящо значение за ъгъла на падане на слънчевите лъчи към земната повърхност. Слънцето е ниско над хоризонта от м.Ноември до м.Март и по-голямата част от УВ-лъчите, необходими за синтеза на вит.Д се поглъщат от атмосферата, а достигналите до кожата попадат под ъгъл, неподходящ за иницирането на

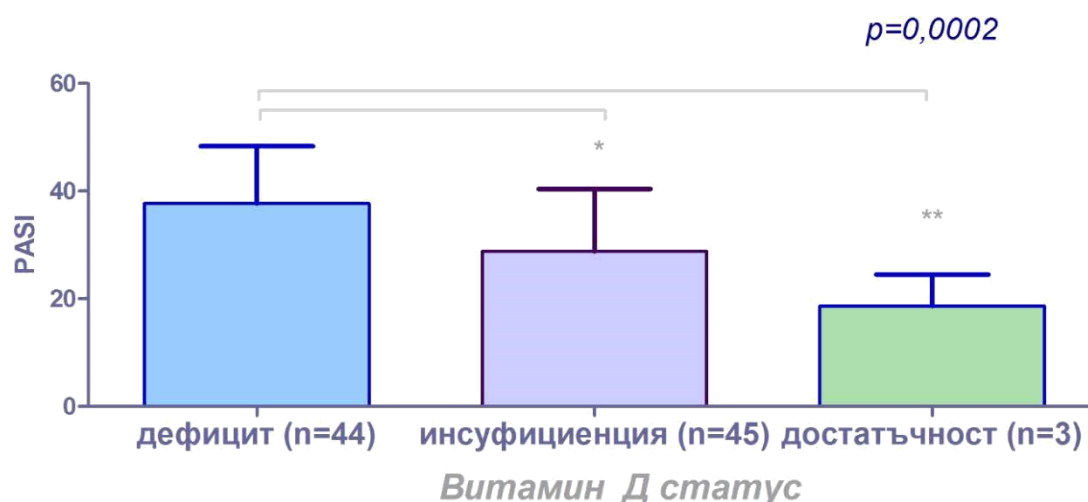
фотобиохимичната реакция. Други фактори, които евентуално биха могли да допринесат за вит.Д дефицит са затлъстяването, намален прием на вит.Д с храната, женският пол, напредналата възраст. Основният източник на вит.Д за човешкия организъм е кожата, където от 7-дехидрохолестерол с участието на UVB (290–315 nm) лъчите се синтезира над 80% от необходимото количество. Приетият с храната ергокалциферол- вит.Д2 удовлетворява едва 10-20% от дневните нужди. След хидроксилиране в черния дроб вит.Д3 (холекалциферол) и вит.Д2(ергокалциферол) се трансформират в 25(OH)D (25-хидроксивитамин Д), който се явява транспортната форма на витамина в циркулацията и е обект на измерване от лабораторните тестове при клинични проучвания. Зависимостта на вит.Д статуса от слънцегреенето е предпоставка за проследяване на сезонните му промени, особено при рисковите популации.

Вит.Д статусът на пациентите със средно тежка и тежка форма на псориазис, следва сезонните вариации на нивото на 25(OH)D, характерни за популацията в нашите географски ширини, но е с по-ниски стойности през всички сезони, и е в границите на дефицит и инсуфициенция.

2.4 Вит.Д статус и клинична проява на псориазисната болест при 92-ма болни, оценена с PASI, BSA и DLQI.

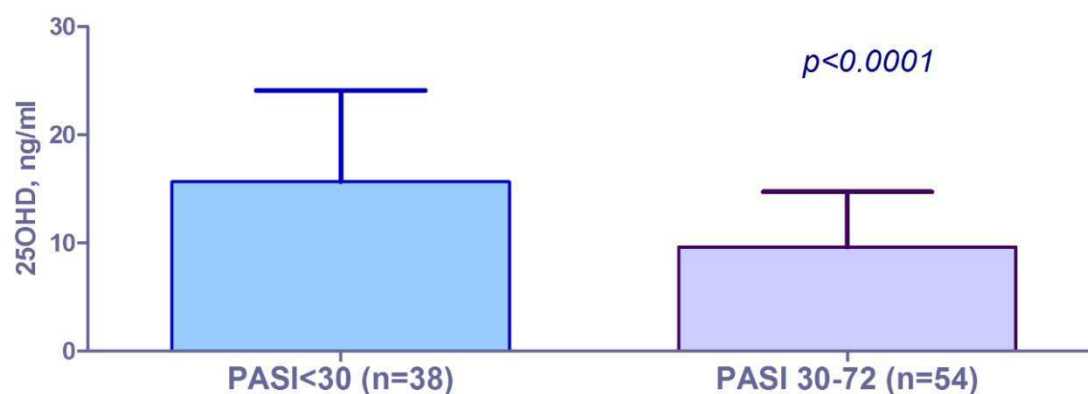
Един от общоприетите критерии, описващи моментната тежест на псориазис вулгарис е индексът PASI. Редукцията на стойностите на PASI с 50% и 75% се използват за оценка на ефективността (PASI 50, PASI 75) на използваните терапевтични средства. Доколкото тежестта на инфламаторния процес е свързан с клиничната манифестация на псориазиса, потърсихме връзка между PASI и 25(OH)D, които има поливалентен регулиращ ефект върху имунопатогенезата на заболяването. В проучване върху 121 болни с псориазис (разделени на две равни групи, с и без псориазисен артрит), Orgaz-Molina и сътр. 2013г., не намират връзка, между тежестта на псориазиса измерена, както с PASI, така и с BSA и 25(OH)D статуса. Прави обаче впечатление, че в цитираното проучване авторите са подбрали пациенти със сравнително по-лека форма на псориазис, с $PASI \pm SD = 4.76 \pm 5.31$, за групата без псориазисен артрит и с $PASI \pm SD = 3.66 \pm 3.48$ за болните с псориазисен артрит.

При съпоставянето на вит.Д статуса и тежестта на заболяването, оценена с PASI, при 92-ма болни от псориазис се установиха следните резултати: дефицит на вит.Д, $n=44$, $PASI = 37,73 \pm 10,63$; инсуфициенция на вит.Д, $n=45$, $PASI = 28,82 \pm 11,62$; достатъчност на вит.Д, $n=3$, $PASI = 18,67 \pm 5,86$; **Стойностите на PASI при дефицит на вит.Д са сигнификантно по-високи, спрямо PASI стойностите при инсуфициенция и достатъчност на вит.Д ($p=0,0002$). Фигура 24.**



Фигура 24: Вит.Д статус и тежест на псориазиса, оценена с PASI.

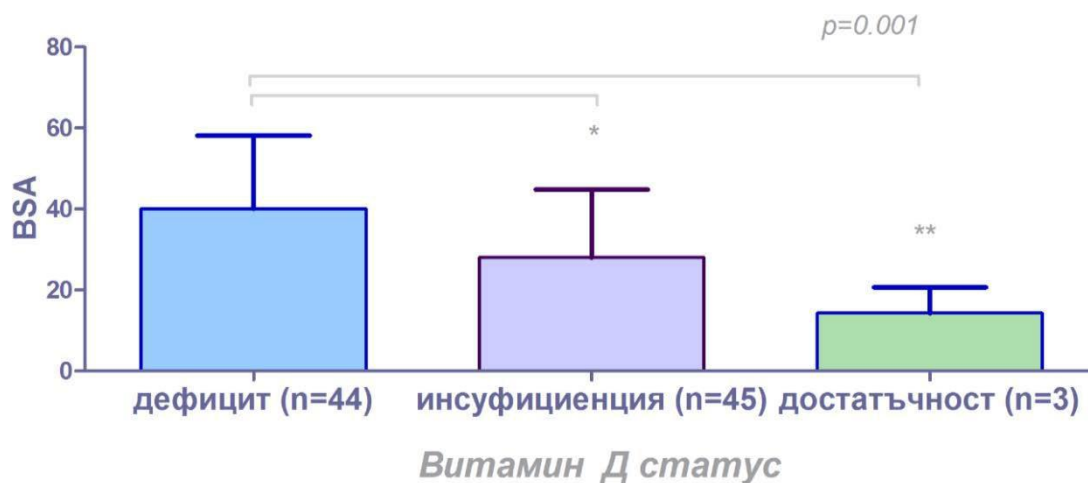
Не се установи сигнификантна разлика между PASI при инсуфициенция и PASI при достатъчност на вит.Д, вероятно поради малкия брой пациенти с достатъчност на вит.Д (n=3). Сравнихме серумното ниво на 25(OH)D при болните със средно тежък псориазис n=38, PASI< 30, с това на болните от тежък псориазис, n= 54, PASI>30. **Стойностите на 25(OH)D при средно тежките форми на заболяването са значително по-високи от тези при тежките, като и в двете групи е налице хиповитаминоза на вит.Д $p < (0,0001)$.** Фигура 25.



Фигура 25: Пациентите с тежка форма на псориазис имат значително по-ниски стойности на 25(OH)D $p < (0,0001)$.

Друг клиничен метод, с който оценихме тежестта на заболяването при 92-ма болни от псориазис е BSA, пресметната по правилото на деветките. Изчисленият BSA по таблицата (виж **приложение №3**), дава сравнително достоверна информация за големината на засегнатата кожна повърхност и от там кореспондира с тежестта на заболяването. Поставихме си задачата, да сравним BSA при болните, които групирахме според вид .Д статуса- с дефицит, инсуфициенция и достатъчност на 25(OH)D. От получените

резултати следва, че на пациентите с вит.Д дефицит съответства $BSA=40,07\pm18,13$, при инсуфициенция на вит.Д се намери $BSA=28,02\pm16,80$ и при достатъчност, $BSA=14,33\pm6,35$. **Фигура 26.**

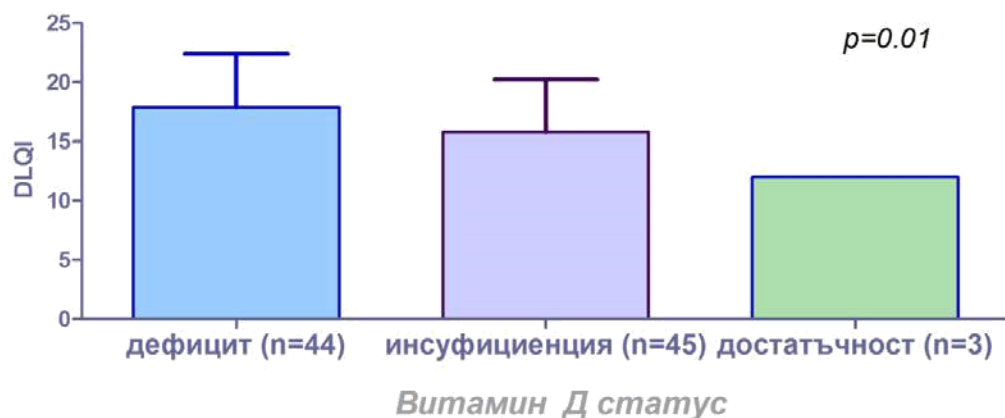


Фигура 26: Вит.Д дефицитът и инсуфициенцията са свързани с по-тежко протичане на псориазиса, оценен с BSA ($p=0,001$).

Може да се направи заключение, че дефицитът на 25(OH)D е свързан с по-тежко протичане на заболяването, оценено с измерването на BSA($p=0,001$).

За да оценим влиянието на псориазисната болест, върху качеството на живот на включените в проучването пациенти, използвахме индекса DLQI. На обхванатите в проучването хоспитализирани се предостави за попълване въпросник с 10 въпроса, всеки с 4 възможни отговора във възходяща градация, обхващащи сфери от професионалния и личния живот на пациентите. **Приложение №4** След обобщаване на попълнените въпросници от 92 болни от псориазис, получихме следните резултати: при пациентите с дефицит на вит.Д , се установи средна стойност на $DLQI=17,91\pm4,49$; при пациентите с инсуфициенция, $DLQI=15,82\pm4,40$; при достатъчност на вит.Д, $DLQI=4$;

Статистическият анализ разкри статистически значима, но не голяма разлика между групите, като тенденцията е болните с дефицит да имат и по- влошено качество на живот, оценено с DLQI ($p=0,01$). Фигура 27.



Фигура 27: *Качество на живот при пациентите с псориазис и хиповитаминоза на вит.Д.*

2.5 Серумно ниво на вит.Д, индекс на телесната маса (ВМІ), обиколка на талията(WC) и метаболитен синдром при 92 болни от псориазис.

В анализ на данните от пресметнатия ВМІ, не се отчете статистически значима връзка между вит.Д статуса на изследваните 92 болни с псориазис и ВМІ. Не се отчете и статистически значима разлика между серумното ниво на 25(ОН)D при пациентите с нормално тегло и наднормено тело/обезитас. При болните с нормално тегло 25(ОН)D е $12,10 \pm 6,86$ ng/ml; при наднормено тегло $11,66 \pm 5,58$ ng/ml ; при обезитас $11,84 \pm 8,37$ ng/ml; При анализ на серумно ниво на вит.Д и обиколка на талията, WC : не се намери статистически значима връзка между серумното ниво на вит.Д и обиколката на талията(WC). Поставихме си задача, да сравним вит.Д статуса на болните от псориазис с метаболитен синдром и без метаболитен синдром. **От 92-ма болни с псориазис, при които е изследван вит.Д, метаболитен синдром се установи при n=35 (38%), а останалите n=57(62%) болни не покриха критериите за метаболитен синдром.**

Намерената от нас честота на метаболитния синдром от 38% при 92 пациенти с псориазис се доближава до установената от Gisondi и сътр. 2007 честота от 30% при изследване на 338 болни от псориазис и е по-ниска от установената от Господинов и сътр . 2012г., честота от 73,8% на метаболитения синдром, при 103 болни с псориазис. Известно е , че имуномодулаторните свойства на вит.Д имат протективно действие при болести с инфламаторна патогенеза, като инсулиновата резистентност, затлъстяване , сърдечно-съдови и автоимунни заболявания(ревматоиден артрит). По тази причина, в редица проучвания се проследява вит.Д статусът на болни от съответните заболявания.

Дефицитът на вит.Д, определян като предразполагащ фактор за развитието на инсулинова резистентност и на обезитас, се коментира от Chiricozzi, A.

и сътр. 2013г. и Kull, M. и съавт. 2009г., по-скоро като резултат от заседнал начин на живот, липса на инсолация, недостътъчен алиментарен прием, повишено отлагане в увеличената мастна тъкан и от там, намалена бионаличност. От друга страна е установено, че вит.Д директно активира инсулин продуциращия ген, както и стимулира транспорта на глюкозата, контролиран от инсулиновите рецептори (Maestro, В. и сътр.2002г.). В рандомизирано, двойно сляпо проучване с 210 участници, при които е намерен вит.Д дефицит е проведена 8 седмична суплементация с 50 000 IU вит.Д, срещу плацебо. В групата на суплементираните е констатирано значително повишение на вит.Д нивото (13.7 ± 5.2 IU увеличение, vs. 0.8 ± 2.8), спрямо плацебо, както и сигнификантна редукция на инсулина, измерен на гладно (6.8 ± 8.1 Е редукция vs. 2.3 ± 3.7), спрямо плацебо. Според авторите, коригирането на вит.Д дефицита е увеличило чувствителността към инсулина и е довело до сигнификантно нормализиране на кръвната захар, при по-ниски нива на инсулина (Osati, S. и сътр. 2016г.).

В нашето проучване, потърсихме връзка между метаболитния синдром и тежестта на псориазиса от една страна и вит.Д статуса от друга. Очаквахме, да се намери подобна връзка, поради наличните литературни данни, както и поради установената вече в проучването връзка между серумните нива на вит.Д и други инфламаторни прояви и лабораторни показатели, като псориаатичен артрит и С-реактивен протеин.

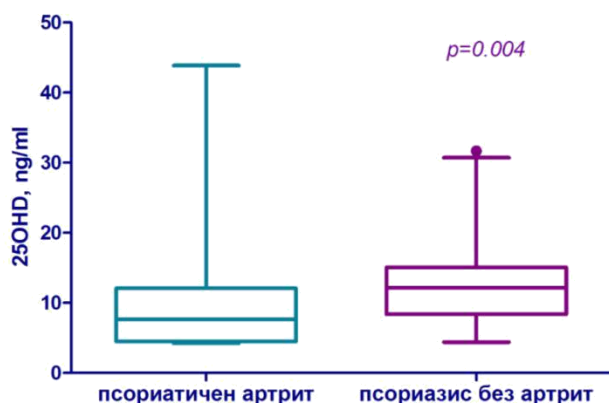
Направи се сравнителен анализ на установените серумни нива на 25(OH)D при болните от псориазис с метаболитен синдром ($n=35$; $11,67 \pm 7,86$ ng/ml) и при болните от псориазис, без метаболитен синдром ($n=57$; $12,53 \pm 6,97$ ng/ml). *Не се намери статистически значима разлика между стойностите на 25(OH)D в двете групи болни от псориазис, с и без метаболитен синдром ($p=0,6$).*

2.6 Серумно ниво на вит.Д и псориаатичен артрит при 92 болни с псориазис.

След изследването на вит.Д статуса на 92 -ма болни с псориазис, установихме при 33(36%) от тях псориаатичен артрит, със стойност на 26(OH)D от $10,63 \pm 8,87$ ng/ml. При болните с псориазис без артрит- 59 (64%) на брой, се намери средна стойност на 25(OH)D $13,08 \pm 6,23$ ng/ml.

Серумното ниво на вит.Д е по-ниско при пациентите с артрит($p=0,004$).

Фигура 28.



Данните са представени като средна стойност (медиана) и 95% доверителен интервал

Фигура 28: Серумно ниво на 25(OH) D при пациенти с псориатичен артрит $n=33$ и с псориазис, без артрит $n=59$.

Болните с псориатичен артрит $n=33$, покриващи CASPAR критериите, имат по-ниски стойности на серумен 25(OH) D. Възможната причина е по-тежкото протичане на заболяването при болните с изявен псориатичен артрит и връзката на вит.Д хиповитаминозата с тежестта на заболяването, респективно с активираната продукция на проинфламаторни цитокини - дискутирано в литературата, а също и установено при пациентите в настоящото проучване. При изследването на серумните нива на 25(OH)D, при 120 пациенти с различни възпалителни ставни заболявания-псориатичен артрит PsA, ревматоиден артрит RA, остеоартрит OA, Grazio и съавт. 2015 установяват дефицит (≤ 75 nmol/L) /инсуфициенция (≤ 25 nmol/L) както следва, при 74% /13% от пациентите с PsA, 94%/ 39% RA, 97%/38% OA и препоръчват профилактична суплементация при всички пациенти с артритни оплаквания.

В сравнително проучване на 122 пациенти с псориазис, 61 от които с артрит, Orgaz-Molina и сътр.2013г., не намират връзка, между серумните нива на 25(OH)D и биохимичните компоненти на метаболитния синдром при болните с артрит, но установяват умерена зависимост между нивата на глюкозата, холестерола и триглицеридите и 25(OH)D при болните с псориазис, без артрит.

Връзката между вит.Д статуса и ставната патология при пациенти с псориазис е обект на проучване при 43 пременопаузални жени и 41 контроли от Solak B. и съавт. 2016г., като пациентките с псориазис и вит.Д инсуфициенция, имат повишени CRP, утайка на еритроцитите и риск от остеопороза, в сравнение с контролна група.

Подобна на установената от нас асоциация, между вит.Д дефицит и проява на псориатичен артрит описват Petho Z. и съавт. 2015г. При изследване на 53 болни с псориатичен артрит Petho Z. и съавт. 2015г. установяват, че псориатичният артрит при мъжете е в сигнификантна позитивна корелация с вит.Д хиповитаминоза $< 30 \text{ ng/mL}$ (75 nmol/l). В нашето проучване се потвърждава тезата, че при пациентите с псориатичен артрит, серумното ниво на 25(OH)D е по ниско от това, при болните от псориазис, без артрит ($p=0,004$).

2.7 Серумно ниво на вит.Д и CRP при пациенти с псориазис вулгарис.

Изследвахме CRP, който е общоприет възпалителен маркер, при 92 болни от псориазис, с цел да сравним стойностите му при пациентите с псориазис и вит.Д дефицит от една страна и псориазис и вит.Д инсуфициенция от друга.

В групата на болните с псориазис и вит.Д дефицит, пациентите с повишен С-реактивен протеин $n=29$ (67.5%), надвишават двойно болните с нормален CRP $n=14$ (32,5%) $p=0,001$. В другата група, на болните с вит.Д инсуфициенция, броят на пациентите с повишен и нормален CRP е почти изравнен- $n=22$ (46.8%) и $n=25$ (53,2%) $p=0,057$.

Таблица 10.

Таблица 10: Равнище на CRP, според вит.Д статуса на пациентите с псориазис (данните са представени като честота на промените в %).

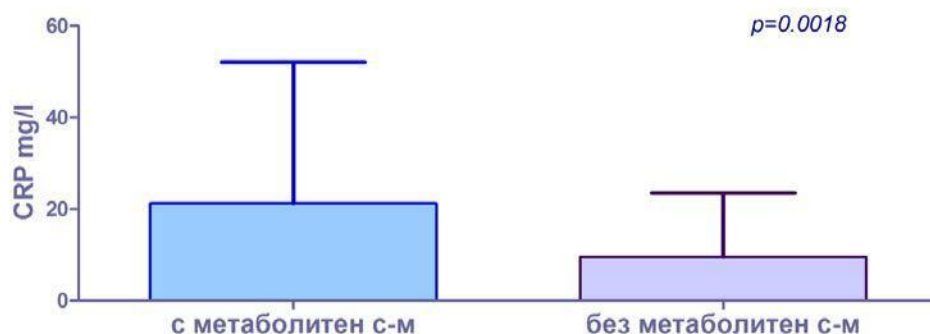
	Нормален CRP	CRP > 5 mg/l	P (Fisher's exact test)
25(OH)D < 10 ng/ml (дефицит на Vit D)	32.5% *n=14	67.5% n=29	0.001
25(OH)D ≥ 10 ng/ml (инсуфициенция и достатъчност)	53,2% n=25	46.8% n=22	0.057

*, n – брой болни

В сравнително проучване на 43 болни от псориазис с плаки и 55 пациента с ревматоиден артрит е намерено сигнификантно по- ниско ниво на вит.Д от контролната група, което обаче не корелира с нивата на CRP и PASI (Atwa и сътр., 2013г.). В подобно проучване върху 43 пациента с псориазис Chandrashekar и сътр.2015, описват сигнификантна негативна корелация между пониженото серумното ниво на вит.Д от една страна и PASI , CRP и Ischaemia-modified albumin (IMA- маркер за оксидативен стрес) от друга.

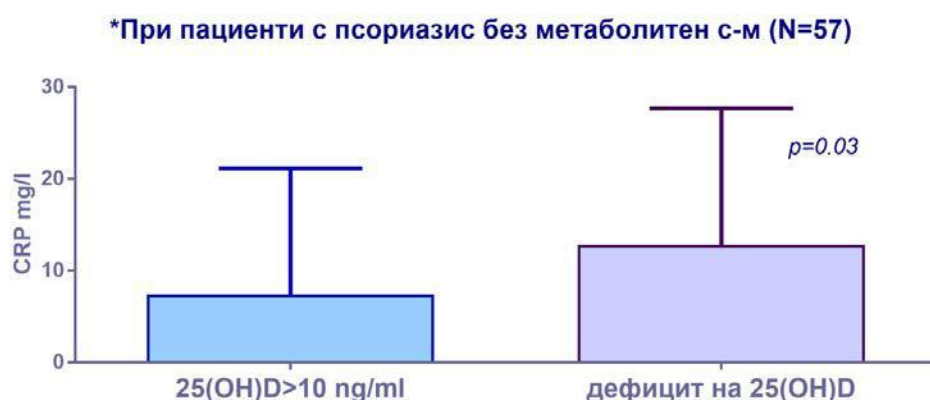
Редица проучвания свързват метаболитния синдром с повишени стойности на CRP. В потвърждение на тази теза, при нашите пациенти ($n=35$) с псориазис и метаболитен синдром, установеният CRP $21,20 \pm 30,91$ mg/l е сигнификантно по-висок, спрямо CRP при болните ($n=57$) от псориазис, без метаболитен синдром $9,57 \pm 13,96$ mg/l ($p=0,0018$).

Фигура 29.



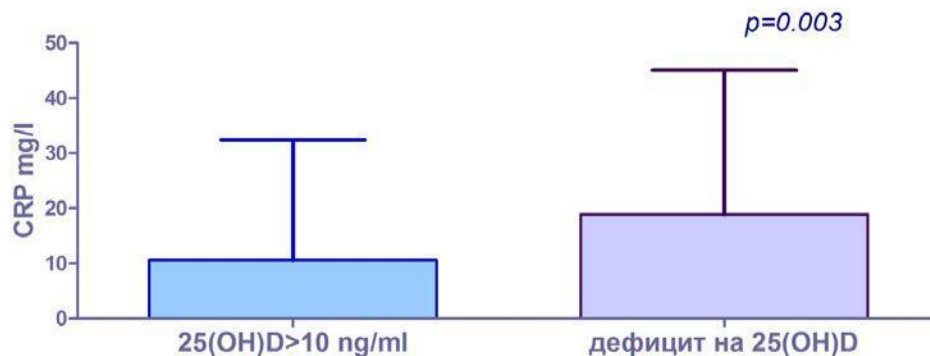
Фигура 29: При 92-ма болни от псориазис, C-реактивният протеин е сигнификантно по-висок при пациентите с метаболитен синдром ($p=0,0018$).

За да изключим зависимостта от инфламаторните прояви на компонентите на метаболитния синдром, анализирахме отделно нивото на CRP според 25(OH)D статуса, при пациентите без метаболитен синдром $n=57$. При болните с дефицит на вит.Д в тази подгрупа, намерихме стойности на CRP= $12,80 \pm 14,9$ mg/l, който се оказаха сигнификантно по-високи от стойностите на CRP= $7,36 \pm 13,8$ mg/l при инсуфициенция и достатъчност ($p=0,03$). **Фигура 30.**



Фигура 30: Стойности на C-реактивният протеин и 25(OH)D при пациентите с псориазис, без метаболитен синдром. Пациентите с 25(OH)D дефицит имат по-високи стойности на C-реактивният, спрямо тези с инсуфициенция и достатъчност.

Подобна обратна зависимост между вит.Д и CRP се установи и при сравнение на общата група с вит.Д дефицит $n=44$ и $CRP = 18,88 \pm 14,9$ mg/l с общата група с инсуфициенция и достатъчност на вит.Д $n=48$, $CRP = 10,62 \pm 21,82$ mg/l ($p=0,003$). **Фигура 31.**



Фигура 31: C-реактивният протеин при болни от псориазис с дефицит на 25(OH)D, $n=44$ е с по-високи стойности, в сравнение с CRP при болните с инсуфициенция и достатъчност на 25(OH)D, $n=48$.

Според получените данни, дефицитът на вит.Д е самостоятелно свързан с високи стойности на CRP, който пък на свой ред е общо признат, като възпалителен маркер.

В нашето проучване установихме, че при изследваните 92-ма болни с псориазис, съществува **обратна зависимост между нивото на CRP и Vit.D** ($p=0.012$), корелационният коефициент на Spearman $r = -0.2631$, както и **пропорционална зависимост между нивото на CRP и PASI** ($p=0.036$), корелационният коефициент на Spearman $r = 0.1993$.

Ходът на възпалителния процес при пациентите със средно тежки и тежки форми на псориазис и псориазис с псориатичен артрит, може да бъде описан, с помощта на общоприети показатели, като CRP, който е в позитивна сигинификантна корелация с PASI, клиничен показател, оценяващ актуалната тежест на заболяването. Серумното ниво на вит.Д, респективно вит.Д дефицитът, също може да бъде приет като маркер за влошено здравословно състояние, както по отношение на клиничната проява на псориазиса, така и на коморбидните заболявания. Възпалителните коморбидни заболявания (псориатичен артрит, метаболитен синдром и др.) са обвързани патогенетично с имунологични нарушения и псориазисът се оценява и като имунометаболитно заболяване. **Следователно, CRP може да се приеме за полезен маркер не само за сърдечно съдов риск, но и за тежестта на псориазиса, както и за терапевтичното му повлияване.** Необходими са допълнителни изследвания с подходящ дизайн, които да проучат връзките между биохимичните маркери на псориазиса и коморбидните заболявания като

псориатичен артрит, метаболитен синдром и др. В тях трябва да бъдат подбрани референтни групи по възраст, пол и BMI. Резултатите от подобни проучвания могат да послужат за изработването на терапевтични програми, повлияващи комплексно хода на заболяването.

3. Обсъждане на резултатите от изследването на серумното ниво на човешкия антимикробен, катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37) при 79 пациенти с псориазис.

За да бъде изследван човешкия антимикробен, катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37), събрахме група от 79 болни от псориазис, от които 43 мъже и 36 жени на средна възраст 57 години (от 19 до 77 години), хоспитализирани в отделението по Кожни и венерически болести на МБАЛ „СВ.Марина“-Варна, за периода от м. март 2013г. до м.декември 2014г.

При всички пациенти се направиха рутинните изследвания на кръвна картина и биохимия, определи се вит.Д статусът, снеха се морфометрични показатели- ръст, тегло и обиколка на талията. **Таблица 11.**

Таблица 11: Основна характеристика на групата пациенти с псориазис, при които е изследван и анализиран LL-37 (n=79).

Мъже/Жени	43/36
Възраст на пациентите (години)	56.92± 12.34
BMI	29.64 ± 7.17
Обиколка на талията, cm	98.90± 23.02
CRP, mg/l	15.45± 27.91
Левкоцитен брой, $\times 10^{12}/l$	7.56± 2.23
Глюкоза, mmol/l	6.80± 3.96
Холестерол, mmol/l	5.02± 1.03
HDL-холестерол, mmol/l	1.43± 0.55
Триглицериди, mmol/l	1.57± 0.98
Пикочна киселина, mmol/l	323.34± 109.49
Креатинин, mmol/l	83.69± 20.58
Ранен (тип 1)/Късен (тип 2) псориазис	42/37
PASI	32.85± 12.18

Определи се и тежестта и типът на псориазиса според приетите в проучването критерии. Установихме, че 42 пациента са с псориазис тип 1 (53.16%), а 37 с тип 2 (46.84%). При 33-ма болни се установи средно-тежък псориазис ($PASI > 10, \leq 30$), 41.78%, а 46 пациента отговориха на критериите за тежка форма на заболяването ($PASI > 30$), 58.22%. След

рутинните биохимични изследвания се определи честотата на нарушенията в глюкозния метаболизъм: повишена гликемия на гладно – 16 болни (20.2%) и на ЗД -11 болни (13.9%).

За да можем да сравним серумната концентрация на LL-37 с вит.Д статуса в цялата група от 79 болни се изследва 25(ОН)D. В резултат от това изследване, се оформиха подгрупи от болни с вит.Д инсуфициенция, дефицит и достатъчност.

След изследване на 79 болни със средно тежки и тежки форми на псориазис се получи следното разпределение на пациентите, според 25 (ОН)D: средно ниво 30.25 nmol/l (CI 25.87 – 34.62); Дефицит се установи при 39 пациента (49.4%); Недостатъчност на 25 (ОН)D се намери при 37 болни (46.4%); Само при 3-ма (4%) болни серумното ниво на 25 (ОН)D се вмести в границата на вит.Д достатъчност. **Таблица 12.**

Таблица 12: Анализ на равнището на LL-37 при пациенти с псориазис (n=79).

Характеристика	LL-37 (ng/ml) Средна стойност (95% CI)	P
Пол:		
• Мъже (n=43)	24.17 (16.33 – 32.01)	0.06
• Жени (n=36)	30.61 (22.19 – 39.04)	
Тип на псориазиса		
• Ранно начало, тип 1 (n=42)	26.77 (20.64 – 32.90)	0.25
• Късно начало, тип 2 (n=37)	27.64 (17.41 – 37.86)	
Тежест на псориазиса		
• Умерена (n=33)	31.14 (20.97 – 41.30)	0.29
• Тежка (n=46)	24.33 (17.68 – 30.97)	ns
Vitamin D статус		
• Инсуфициенция (n=37)	24.82 (16.41 – 33.23)	0.33
• Дефицит(n=39)	26.49 (19.79 – 33.19)	ns

За да установим серумната концентрация на hCAP18/LL-37 при от 79 болни от псориазис, използвахме имуноензимен метод (ELISA), за определяне на човешкия антимикробен, катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37). При изследването на серумите се спазиха инструкциите на производителя и общоприетата методика ELISA, при граници на детекция на кита 0.45ng/ml-30ng/ml и чувствителност от 0.11ng/ml. Концентрацията на човешкия LL-37 във всяка една от пробите се определи спрямо стандартната крива. След това се изчисли **средното ниво на LL-37 от 27.17 ng/ml** (95% CI 21.52 – 32.83, SD 25.25 ng/ml) при 79 болни от псориазис.

Измери се най-ниска стойност на LL-37 от 1.11 ng/ml и най-висока стойност от 131.4 ng/ml. Само 8.9% от пациентите са с нива > 54 ng/ml, а 3-ма болни имат пикови нива на LL-37 >100 ng/ml (116; 128; 131 ng/ml съответно). Обърна се внимание на факта, че при двама от тримата болни с пикови стойности на LL-37 се намериха и съответстващи екстремно високи стойности на CRP (45; 135; 4,5 mg/l съответно).

Изчисли се средното серумно ниво на LL-37 при мъжете- 24.17 ng/ml (CI 16.33-32.01) и при жените – малко по-високо - 30.61 ng/ml (CI 22.19-39.04), но разликата не е значима ($p=0.06$). Установи се средното ниво на LL-37 при тип 1 псориазис, на 26.77 ng/ml (CI 20.64 – 32.90) и при тип 2 псориазис - 27.64 (CI 17.41 – 37.86), $p=0.25$, ns. Установи се, че средното ниво на LL-37 при недостатъчност на 25(OH)D е 24.82 ng/ml (16.41 – 33.23), а при дефицит - 26.49 ng/ml (19.79 – 33.19) ns. **Таблица 12.**

Не се откри значима корелация в общата група, между изчисления LL-37 и основните характеристики на пациентите: WC (Spearman $r=0.07$); BMI ($r=0.06$); CRP ($r=0.10$); PASI ($r=-0.16$, $p=0.15$).

Въпреки, очертаната тенденция за обратна зависимост между LL-37 нивата и тежестта на псориазиса, оценен с PASI, не се **намери статистически значима разлика** между средното ниво на LL-37 при умерено тежък псориазис ($n=33$), 31.14 ng/ml (CI 20.97-41.30) и при тежък псориазис ($n=46$), 24.33 ng/ml (CI 17.68 – 30.97) ($p=0.29$).

Отделно се разгледа връзката между нивото на LL-37 с 25(OH)D и с PASI в подгрупата на пациентите с дефицит на витамин Д ($n=39$). Установи се значима корелация между равнищата на LL-37 и 25(OH)D – $r=0.38$, $p=0.017$ и обратна зависимост между LL-37 нивото и индекса PASI – $r=-0.30$, $p=0.06$.

Изследваните от нас серумни нива на кателицидина (hCAP18/LL-37), са резултат от продукцията на различни видове клетки- епителни, неутрофили, макрофаги и варират в широки граници при различните популации. При здрави донори в Япония е била установена средна **серумна** концентрация от 741 ng/ml, докато при здрави донори от американски произход е установена средна **плазмена** концентрация от 27.2 ng/ml. (Jeng и сътр. 2009; Kanda и сътр. 2010г.). Разликите могат да бъдат обяснени с различната постановка на експериментите- изследването на плазма, или на серум, ELISA китове от различни производители, разликата в UV експозицията, специфичните контакти с вируси, бактерии и фунги, характерен за съответната популация, населяваща определен ареал, расовата и етническа принадлежност и не на последно място влияние върху нивото на кателицидините оказва и приемът на медикаменти, в това число и на вит.Д. (Kanda и сътр. 2010г.)

В достъпната литература, има ограничен брой проучванията, в които да е изследвана връзката между циркулиращият 25(OH)D и нивата на hCAP18/LL-37. **Таблица 13.** Освен това, данните за корелацията между серумните нива на 25(OH)D и LL-37 при пациенти, страдащи от различни заболявания са противоречиви. В проучване на Alvarez R и сътр . 2012г., се коментира намаляването на циркулиращите кателицидини с напредването на възрастта и позитивната корелация с вит.Д. В нашето проучване не намерихме връзка между възраст и серумното ниво на LL- 37 при 79 болни от псориазис. В друго проучване върху тежко болни пациенти с диагностициран сепсис и такива без сепсис, Jeng L. и сътр . 2009 коментират корелиращите ниски нива на LL-37 и вит.Д при двете групи от болни. Има и проучвания, които не намират корелация между плазмените нива на вит.Д и LL-37. Например Havelka и сътр. 2010г., изследват вродените нива на вит.Д и кателицидин LL-37 в кръв от пъпна връв на 115 новородени и не установяват връзка помежду им. Подобна връзка не установяват и Yamshchikov, A . и сътр.2010г. при 95 пациенти с активна белодробна туберкулоза.

В нашето проучване установихме, че средното ниво на LL-37 при пациентите с псориазис е 27.17 ng/ml (95% CI 21.52 – 32.83, стандартно отклонение 25.25 ng/ml) . Намерената най ниска стойност е, 1.11 ng/ml, а най-високата стойност е 131.4 ng/ml. Само 8.9% от пациентите са с нива на LL-37 > 54 ng/ml, а едва при 3 пациента има пикови нива на LL-37 >100 ng/ml (116; 128; 131 съответно). При двама от тримата пациенти с екстремно високи стойности на кателицидините -128 и 116 ng/ml в серума, се установиха и високи стойности на С-реактивният протеин 135 и 45mg/l, съответно. Ниски нива на плазмените кателицидини, подобни на установените при псориазисно болни се намират при пациенти със сепсис. При тях е открита и позитивна корелация между кателицидина и серумните нива на вит.Д. При болни със сепсис n=30 и нива на LL-37 = 52 (48–59) ng/mL, Quraishi S. и сътр. 2015г., наблюдават позитивна корелация между бионаличният 25(OH)D и LL-37 (Spearman $\rho = 0.44$; $p = 0.03$), но не и между тоталния 25-hydroxyvitamin D и LL-37. В друга група от септично болни n=31 , Berkestetdt I. и сътр. 2010г., намират повишени нива на протеините, увеличаващи бактериалната пропускливост, хепарин свързващия протеин, алфа -дефензините и лактоферина, но не и на LL-37, при сравнение с 25 контроли.Този феномен Wang, и съавт.1998 г. обясняват с незабавното свързване на LL-37 с плазмените липопротеини и последващото му инактивиране.

Таблица 13: Ниво на LL-37 и вит.Д статус при различни заболявания.

Проучване	Заболяване	Брой пациенти	LL-37 ниво в серум/плазма (ng/ml)				25(OH)D ng/ml	Г
			Пациенти	Здрави (контроли)	р			
Gombart A, 2009	ХБН - <u>хронична</u>	81	539 ± 278	-			19,2	-0,06
Jeng L, 2009	Сепсис	24	10,6 ± 1,4	27,2 ± 4,9	<		16,0 ± 8,5	0,238*
	<u>Резимацион-но болни</u>	25	13,7 ± 2,1		0,001		16,2 ± 7,2	
Bhan I, 2011	-	60		698			30	0,45**
Dixon B, 2012	-	19	-				33,4 ± 13,9	0,81**
Iacob S, 2012	<u>Хр. Хепатит</u> HCV HBV	52	137,92 ± 80,01 139,25 ± 106,88	97,55 ± 61,13	0,046		12,72 ± 3,48	
Zhao H, 2012	ИБС <u>Ангина пект.</u> ОМИ	44 47	26,9 (16,2-65,9) 16,6 (7,5-25)	27 (12,6-51,9)			-	
Al-Mutairi N, 2013	<u>Псориазис с коморбидитет</u>	100	18,16	7,92	0,001		31,5 ± 14,41	
Meguro S, 2014	<u>ЗД тип 2</u>	133	71,2 ± 22,3	-			71,2 ± 22,3	-0,164
Tangpricha V, 2014	HIV <u>Без АРВТ</u> <u>С АРВТ</u>	63 27 36	51,3 (40,8 – 98,2) 48,9 (38,9 – 57,9) 66,2 (55,4 – 77,0)	58,3 (46,4 – 69,5)	0,57		14 (12,4-18,4) 15,5 (10,8-19,6)	0,02 -0,24*

Honda J, 2014	HIV						
	<u>Без АРВТ</u>	10	2,87 (2,42 – 3,32)	4,72	0,01	-	
	<u>С АРВТ</u>	13	3,4 (3,08 – 3,72)	(4,57 – 4,88)			
Zhang S, 2014	<u>Дермато/Полимнозит</u>	48	48,7 ± 11,25	33,81±13,08	0,003	-	
Zhan Y, 2015	<u>ЗД</u>	30	57,52 ± 34,17	32,20±10,14	<0,01	11,36±4,85	0,226
	<u>Белодр. ТБК</u>	30	44,53 ± 16,88			12,04±6,08	
Yang Y, 2015	<u>ХОББ</u>	84					
	<u>С висок риск</u>	47	17,9 ± 3,9	20,7 ± 5,8	0,006	9,3 ± 5,8	0,115
	<u>С нисък риск</u>	37	19,5 ± 4,1			13,1 ± 6,9	
Raftery T, 2015	<u>Б. на Crohn</u>	27		-			-
	<u>Преди вит.Д</u>		78,4 (59,4 – 239,5)		0.05	40,4 (30,4-50,4)	
	<u>3 мес. Вит.Д</u>		93,6 (58,3 – 192,1)			91,6 (75-107,6)	
<u>Ourashi S, 2015</u>	<u>Сепсис</u>	30	52 (48 – 59)	-		17 (13 – 22)	0,23
<u>Serfozo G, 2016</u>	<u>Стабилна ангина пекторис</u>	23	55,31 ± 12,44				
<u>Павлов С, 2016</u>	<u>Псориазис</u>	79	27,17 (21,52 – 32,83)	-		12,1 (10,3 – 13,85)	0,38***

Използвани съкращения в таблицата: LL-37 – човешки кателицидин; *p* – ниво на значимост; 25(ОН)D – 25-хидрокс витамин Д; *r* - корелационен коефициент, изследващ връзката между LL-37 и 25(ОН)D; ХБН – хронична бъбречна недостатъчност; HIV – човешки имунодефицитен вирус; АРВТ – антиретровирусна терапия; ЗД – захарен диабет; ТБК – туберкулоза; ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест. * - обозначава статистически значимата асоциация между LL-37 и 25(ОН)D; ** - Авто-рите установяват сигнификантна връзка между LL-37 и 25(ОН)D само в подгрупата с инсуфициенция и дефицит на вит.Д; *** - корелационният коефициент е даден за подгрупата пациенти с псориазис с дефицит на вит.Д.

При изследване на пациенти $n=52$, с хепатит В и хепатит С, Iacob, S и сътр. 2012г., установяват високи нива на LL-37 при хепатит В (174.66 ng/ml) и при хепатит С ($155.15 \pm 78.84 \text{ ng/ml}$). В същата група от хепатитно болни, авторите намират и ниски нива на $25(\text{OH})\text{D} < 31.80 \pm 8.74 \text{ nmol/L}$, но не и връзка между хиповитаминозата на вит.Д и LL-37. За сметка на това, описват позитивна зависимост между високите нива на LL-37 и активният хепатит С ($p = 0.014$) и неактивният хепатит В ($p=0.009$).

В проспективно проучване върху 60 здрави доброволци, Bhan I. и сътр. 2011г. си поставят за цел, да изследват взаимовръзката между вит.Д статуса и плазмените нива на кателицидините. Авторите на проучването установяват сигнификантна връзка между вит.Д статуса и LL-37, при нива на $25(\text{OH})\text{D}$ под 32 ng/ml ($\beta=27.8$, $P=0.003$), независимо от възрастта, пола, расата, нивата на калция в серума, приема на вит.Д съдържащи медикаменти(суплементация), **те обаче не намират връзка при нива на $25(\text{OH})\text{D}$ над 32 ng/ml** ($P=0.16$). Тези проучвания предполагат, според Dixon и сътр., 2012г., **наличието на праг** за достигане на биологичния ефект на вит.Д, измерен като $25(\text{OH})\text{D}$, приблизително при 32 ng/ml , що се отнася до hCAP18/LL-37 нивата в кръвта. За определянето на точния праг на $25(\text{OH})\text{D}$ и оптималното циркулаторно ниво, което инициира синтеза на антимикробни пептиди, са необходими допълнителни проучвания . В ин - vitro експериментални постановки с човешки тъкани- епителни клетки, макрофаги и неутрофили, Liu и сътр., 2006г., наблюдават нарастване на продукцията на кателицидин , последвали добавянето на $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$. По подобен начин, с локално приложение и оралната суплементация на вит.Д Nata и сътр., 2008г., стимулират продукцията на кателицидини от кожата.

В нашето проучване установяваме намалени серумни нива на вродения имунен пептид кателицидин LL-37, при пациентите със средно-тежък и тежък псориазис, както и неговата флукутация, в зависимост от вит.Д статуса, измерен като $25(\text{OH})\text{D}$. Имайки предвид имуномодулиращия ефект на този пептид, се предполага, че в бъдещи проучвания ще се прецени и терапевтичният му потенциал при псориазис вулгарис. Не установихме изявена корелация в общата група от болни между серумните нива на вит.Д и LL-37. Подобна липса на корелация коментират Gombart и сътр. 2009г., в проучване на нивата на hCAP18 при хемодиализирани пациенти, при които освен това се отбелязва и двойно по-високият риск от летален изход при пациентите с ниски нива на кателицидини. Когато обаче, подобно на Bhan I. и сътр. 2011г. , *изследвахме връзката между серумните нива на вит.Д и LL-37 в групата пациенти с дефицит на вит.Д, под 10 ng/mL (25 nmol/L), установихме значима корелация ($r=0.38$, $p=0.017$), което потвърждава хипотезата за наличието на прагово*

серумно ниво на вит.Д, по отношение на серумната концентрация на кателицидина.

4. Компенсиране на вит.Д хиповитаминозата при болни от псориазис:

Локалното приложение на вит.Д аналози за лечението на псориазис е широко разпространено и подробно описано и аргументирано в научната литература. За разлика от него, терапевтичната практика и опитът с перорална вит.Д суплементация при псориазисната болест са ограничени. Като лимитиращи фактори се явяват рисковете от метаболитни нарушения, като хиперкалцемия, калциурия и бъбречна калкулоза, предизвикани от хипервитаминоза на вит.Д. Някои изследователи споделят и за ограничения от етичен характер. (Kavanaugh, и сътр 2005г.; Rothman & Michels, 1994г.) За целите на рандомизирано и контролирано проучване е необходимо поставяне на плацебо група, което е неприемливо според авторите на проучвания върху болни с вит.Д дефицит, тъй като те считат, че той е свързан с повишен риск от сърдечно съдови и туморни заболявания.

Изследването на серумния 25(ОН)D, при 92-ма болни от псориазис, което направихме в настоящото проучване, е сравнително достъпен и достатъчно достоверен метод, за диагностициране на вит.Д хиповитаминозата, както и за контрол на провежданото лечение. Установихме изразен дефицит на вит.Д при 44 (47.83%) от болните, а при 45 (48.91%) се регистрира инсуфициенция, като тези резултати естествено поставиха и въпроса за суплементиране на вит.Д хиповитаминозата при пациентите с псориазисна болест. За да се компенсира вит.Д дефицитът при пациентите с псориазис, трябва да се отчетат сезонните флуктуации на вит.Д статуса, характерни за нашите географски ширини в изследваната популация. Други фактори, които биха могли да окажат влияние са наличните инфламаторни, коморбидни заболявания, като обезитас, метаболитен синдром и псориазисен артрит. Екзогенни фактори, като лечение с UVB, таласотерапия, прием на храни и медикаменти съдържащи вит.Д, както и локална терапия с вит.Д аналози, се изключиха при подбора на изследваната група. Въз основа на обзор на достъпната литература, по отношение на суплементацията на вит.Д хиповитаминозата, при различни заболявания, в това число и при псориазис, си поставихме за задача, да изработим схема, съобразена с нуждите на пациентите с псориазисна болест в нашите географски ширини, отчитайки, доколкото е възможно индивидуалните особености и коморбидните заболявания.

В литературата са описани три различни начина за преодоляване на вит.Д хиповитаминозата (дефицит и инсуфициенция на вит.Д): слънчеви

бани, облъчване с изкуствен източник на ултравиолетови лъчи (UVB-терапия) и провеждане на вит.Д суплементация.

Известно е, че с храната постъпват 10-20% от необходимия вит.Д, останалите 80-90% се синтезират в stratum basale и stratum spinosum на епидермиса, под въздействието на UVB лъчи (290-320 nm). През летния сезон след 30 минутно облъчване на цялото тяло се генерират около 10 000 IU холекалциферол (250 µg вит.Д). Тъй като, слънчевите бани на цялото тяло, не винаги могат да бъдат осъществени, е пресметнато, че трикратното седмично излагане на слънце, на откритите части – лицето, деколтето и крайниците (около 15%- 20% от телесната повърхност), за същия период от време е достатъчно, за се задоволят нуждите от вит.Д.

Условията на работната и битовата среда, наред с чистотата на въздуха, географското разположение, надморската височина, сезонът, даже стилът на обличане, могат да ограничат достъпа на слънчевите лъчи до кожата. Употребата на козметичните слънцезащитни средства, с фактор $SPF \geq 8$, блокира синтеза на вит.Д в кожата с 97,5%. (Holick, 2002г.) В условия на недостиг на UVB лъчи, които да индуцират фотобиохимичната трансформация на 7-дехидрохолестерола в кожата и синтеза на вит.Д (калциферол), са необходими минимум 800-1000 IU вит.Д дневно, за да се предотврати дефицитът. (Holick, 2012г.) Установено е, че на всеки 100 IU приет вит.Д, серумният 25(OH)D се повишава след 2-3 месеца, с около 1ng/mL (2,5 nmol/L). (Holick, 2011) **Таблица 14.**

Таблица 14: (Holick, 2011г.) Дози на витамин D (100 IU = 2.5 mcg) и серумно ниво на 25(OH)D*, което се постига след 2-3-месечен прием.

Дози на вит.Д		Серумно ниво на 25(OH)D*	
100IU	2,5 µg	1 ng/ml	2,5 ng/ml
200 IU	5 µg	2 ng/ml	5 ng/ml
400 IU	10 µg	4 ng/ml	10 ng/ml
500IU	12,5 µg	5 ng/ml	12,5 ng/ml
800IU	20 µg	8 ng/ml	20 ng/ml
1000IU	25 µg	10 ng/ml	25 ng/ml
2000IU	50 µg	20 ng/ml	50 ng/ml

*(1 ng/ml = 2.5 nmol/L)

Следователно, при използването на популярният препарат Vigantol, в една капка от който се съдържат 666 IU, серумното ниво на 25(OH)D ще се повиши след три месеца с 16,5 nmol/L. Резултатът от проведената

суплементация, може да бъде верифициран с изследване на 25(OH)D на третия месец. Постигнатото ниво, би могло да се поддържа с 800-1000 IU вит.Д на ден, без риск от хиперкалцемия и необходимост от проследяване на 25(OH)D. В случаите на тежък дефицит, могат да се приложат по-високи, обременяващи дозировки, до 4000 IU, което налага и лабораторното мониториране на вит.Д статуса .

4.1 Профилактични и терапевтични дозировки и схеми на прием на вит.Д

Болшинството от проучванията препоръчват суплементация с вит.Д, до нива достатъчни, за да бъде предотвратен рискът от остеопороза и от патологични и травматични фрактури. Тези стойности на 25(OH)D се достигат при дневни дози между 400 и 1000 IU . Токсичността при суплементация с вит.Д е сравнително рядка, изразява се предимно в остра хиперкалцемия и се наблюдава при дози над 10 000 IU дневно. Горната граница на толерантност при суплементация с вит.Д е определена от US Institute of Medicine (IOM) на 4000 IU.

В някои научни публикации се аргументира необходимостта от определянето на индивидуална терапевтична доза на вит.Д, която е достатъчна за повлияването на автоимунни заболявания и в тези случаи значително може да се надвишат общоприетите профилактични дозировки от 800-1000 IU вит.Д дневно .(Finamor и сътр., 2013г.) Съставят се схеми, за компенсиране на вит.Д дефицитните състояния, в зависимост от индивидуалните нужди на пациента и поставените цели. Препоръките за суплементация при хора, само с установен дефицит на вит.Д и без придружаващи заболявания, според, Cannell и съавт., 2008г., са различни от тези при пациенти с проявен обезитас, метаболитен синдром, хронични инфекции и др., които изискват по- високи нива на 25(OH)D от тези, необходими за калцемичните му ефекти.

1. Счита се, че ежедневният прием на 2,000-7,000 IU вит.Д3, е достатъчен за компенсирането на дефицита и за целогодишното поддържане на нивата на 25(OH)D в границите на 40-70 ng/mL. при хора, с дефицит, но без придружаващи заболявания. На теория дозировки от 2,000 IU/kg/24h, за период от три дни, би трябвало да бъдат напълно достатъчни, за да се индуцира продукцията на необходимите количества от естествения антибиотик кателицидин, за да се овладеят някои неусложнени инфекции на горните дихателни пътища.

2. В случаите на сериозни заболявания, като неоплазми(колоректален карцином), сърдечно съдови заболявания, мултиплена склероза, захарен диабет, аутизъм и ред други, асоциирани с вит.Д дефицит, е препоръчително целогодишно нивата на 25(OH)D, да бъдат в границите на

55-70 ng/mL. При тези пациенти суплементирането на дефицита, трябва да бъде по-агресивно, както и изследването на 25(OH)D, да е по-често в сравнение с това, при хора с проявен дефицит и без друга клинична симптоматика. Такива са и стойностите на 25(OH)D, които е необходимо, да бъдат поддържани според нас, при болните от псориазис, заради инфламаторните прояви на заболяването и коморбидитета със сърдечно съдови заболявания, метаболитни нарушения и неоплазми.

Считаме за уместно, с оглед общите инфламаторни механизми, при пациентите с псориазис, да се разработят схеми за суплементиране, подобни на схемите за лечение на вит.Д дефицита, прилагани при болните с обеситас и метаболитен синдром. Подобни схеми на суплементация, са аргументирани при болни с малабсорбция, или приемащи анти-епилептични средства, кортикостероиди и др., които индуцират метаболизирането на вит.Д. (Holick, F. 2011г.)

Като допълнителен аргумент за повишените нужди от вит.Д при изследваните 92-ма болни с псориазис, може да бъде изтъкнат и високия дял на отклоненията в телесната маса (при 56% наднормено тегло, а при 26% обеситас), нарушенията в обмяната на кр.захар (с висока кр.захар на гладно са 16,3%, а със захарен диабет 15,2%), честотата на метаболитния синдром(установен при 38%) и псориаатичния артрит(при 36%).

За подходящи при болните с псориазис, могат да бъдат възприети препоръките на Endocrine Society от 2011г. Според тези препоръки, за лечението на пациенти с дефицит се предлага, в продължение на 8 седмици, еднократно седмично, да се приемат 55 000 IU, до постигането на серумно ниво на 25(OH)D от 30 ng/ml, последвано от поддържаща терапия от 1500-2000 IU на ден. При пациентите със затлъстяване, или малабсорбция е уместна по-висока дозировка от 70 000 IU/седмично, последвана от 3000-6000 IU дневно. *Подобна на описаната схема, може да бъде използвана и за нуждите на пациентите с псориаатична болест. Предлагаме 8 седмичен прием на вит.Д в насищаща дозировка, последвана от поддържаща доза, съобразена със сезона и с наличието, или липсата на коморбидни заболявания (Таблица 15.). При прием на 10 капки*

Vigantol дневно(47 000 IU седмично), за 8 седмици, може да се постигне серумно ниво на 25(OH)D от 30 ng/ml и след това, поддържаща дозировка от 3 капки (1капка = 666IU) в случаите на псориазис, без придружаващи заболявания, като обеситас, метаболитен синдром и псориаатичен артрит.

Посочените дозировки са в рамките на терапевтичен курс, имащ за цел преодоляването на вит.Д хиповитаминозата и достигане на нива на достатъчност на вит.Д, необходими за гарантиране на хормоналния ефект на витамина в третираната популация. Постигнатото насищане, може да бъде поддържано, чрез суплементация, съобразена с индивидуалните нужди на пациентите. При наличие на инфламаторни,

коморбидни заболявания, насищането може да се постигне след **8 седмичен прием на 15 капки Vigantol дневно** (1капка = 666IU), или сумарно около 70 000 IU/седмично, последвано от 4 капки дневно поддържаща доза. Приемаме, че серумното ниво на 25(OH)D от 30 ng/ml е напълно достатъчно, за гарантирането на калцемичните ефекти на вит.Д и е базално, по отношение на некалцемичните ефекти, като редица автори приемат поддържането на по-високо серумно ниво на 25(OH)D, между 40 ÷ 60 ng/mL (диапазонът е съобразен с вариабилността на използваните методики за изследване на 25(OH)D), за оптимално, а серумните нива до 100 ng/mL считат за безопасни. При използването на форсираната **8 седмична насищаща** схема, при пациенти с псориазис, е уместно първоначалното изследване на вит.Д статуса, последвано от контролно такова в края на 6-та седмица.

В **Таблица 15** са предложени **поддържащи дози на вит.Д**, в зависимост от сезона и наличието на придружаващи заболявания, при 92 -ма болни с установена хиповитаминоза на вит.Д, с които да продължи суплементирането, след 8 седмично насищане и достигане на базово серумно ниво на 25(OH)D от 30ng/ml. Установяването на оптимален режим, за прием и дозирането на вит.Д е предмет на дискусии, в зависимост от очакваното стимулиране на калцемичните, или на хормоналните, некалцемични ефекти на вит.Д. При дозирането на вит.Д, по време на суплементацията е необходимо и познаване на клинично-антропометричните особености на третираната популация в съответния географски регион.

Предложената схема за компенсиране на дефицита е съобразена с необходимостта, да се осигури серумното ниво на 25(OH)D, което е достатъчно за индуциране на калцемичните и некалцемични ефекти на вит.Д, при болни от различни заболявания с повишени нужди от вит.Д, каквито са според нас и болните с псориазис вулгарис. Въз основа на установените в нашето проучване дефицит и инсуфициенция на вит.Д при хоспитализираните с псориазис пациенти, може да се препоръча гореописаната схема, за целогодишна суплементация на вит.Д хиповитаминозата. Очакваме, компенсирането на дефицита/инсуфициенцията на вит.Д, едновременно да подобри кожното заболяване и да намали риска от сърдечно-съдови заболявания, тъй като се регулират общи генетични и имунни фактори, отговорни за системното възпаление, стоящо в основата на тези заболявания.

Таблица 15: Сезонно разпределение на 92 пациенти с псориазис, според вит.Д статуса и нуждата от суплементиране на дефицита и препоръчителни поддържащи дози, след достигането на базово серумно ниво от 30ng/mL на 25(OH)D.

Сезон	Брой болни	25(OH)D статус ng/ml	25(OH)D недостиг до 30 ng/ml*	Поддържаща Ежедневна** доза вит.Д	Базова стойност на 25(OH)D
Пролет (21.03-20.06)	n=29	10,23(4,5÷43,86)	19,77	1500IU 2000IU**	30ng/mL (75 nmol/L)
Лято (21.06-22.09)	n=22	15,88(4,5÷31,68)	14,12	1000IU 1500IU**	30ng/mL (75 nmol/L)
Есен (23.09-20.12)	n=21	13,24(4,5÷26,16)	16,76	1000 1500IU**	30ng/mL (75 nmol/L)
Зима (21.12-20.03)	n=20	9,56(4,5÷16,06)	20,44	1500IU 3000IU**	30ng/mL (75 nmol/L)

* вит.Д достига до 30ng/ml, след 8 седмично насищане. **по-високата поддържаща доза е препоръчителна при пациенти с безитас, метаболитен синдром, или псориаитичен артрит.

5. Заключение:

Комплексната роля на вит.Д в имунопатогенезата на псориаитичната болест е генетично обусловена. В проучвания върху клетъчни култури от кератиноцити, е описана асоциация, между рисков за развитието на псориазис генотип и подтисната рецепторна активност на VDR, които регулират епидермалната пролиферация и диференциация. Активирането на VDR, води до синтез на антимикробни пептиди, в това число и на кателицидин LL-37. Синтезираният кателицидин LL-37 се свързва с автохтонни ДНК и РНК от апоптотични кератиноцити, активира TLR на

APCs и участва в инициирането на инфламаторната каскада, водеща до образуването на псориаатични плаки . Проведеното проучване, за първи в България установява вит.Д статуса на пациенти с псориазис вулгарис, както и анализира връзката му със серумното ниво на антимикробния пептид, кателицидин LL-37. Изследвани са и системни клинични прояви, като псориаатичен артрит и метаболитен синдром, както и отклонения в лабораторните показатели с инфламаторна генеза, при пациентите с псориазис и са разгледани връзките им с вит.Д статуса. Установеният в проучването праг, в серумното ниво вит.Д, от около 10ng/mL(25nmol/l), над който се губи пропорционалната зависимост с кателицидин LL-37, потвърждава необходимостта от ниво на насищане с хормонално активната форма на витамина, за достигане на определени биологични ефекти. Така например, при насищане с вит.Д, над 20 ng/mL (50 nmol/L), се предотвратява вторичният хиперпаратиреоидизъм, а серумното ниво на 25(OH)D над 30 ng/mL (75nmol/l) е достатъчно, както за избягването на костната патология, така и за оптималното функциониране на други органи и системи.

Болните с фамилна анамнеза за псориазис, проявяват по-тежък дефицит на вит.Д, а самият дефицит на вит.Д, се очертава, като маркер за влошено здравословно състояние. Намерена е връзка, между тежестта на вит.Д хиповитаминозата и повишените стойности на възпалителни лабораторни маркери, като CRP, който на свой ред, кореспондира с наличието на коморбидни на псориазиса заболявания, като псориаатичен артрит и метаболитен синдром. Проучването обосновава нуждата от скрининг в засегнатата от псориазис популация, за дефицит/инсуфициенция на вит.Д. Предлага се примерна схема , за суплементиране на наличната хиповитаминоза Д, при болните от псориазис, съобразена със сезона и коморбидните заболявания.

V. Изводи и приноси

Изводи:

Изводи от клинико-епидемиологичния анализ:

- 1. В резултат на извършеният клинико-епидемиологичен анализ, на основната групата от 113 хоспитализирани с псориазис вулгарис, се открие сигнификантна корелация между фамилността, установена при 28% от болните и ранната проява на заболяването, преди 40г. възраст, регистрирана при 57,5% .*
- 2. Системният възпалителен процес при хоспитализираните със средно тежък и тежък псориазис, се демонстрира със завишени стойности на CRP при 52,2%.*
- 3. Псориатичният артрит при 35% от болните, е свързан със сигнификантно по-високи стойности на CRP, спрямо болните от псориазис без артрит.*
- 4. Пациентите с псориатичен артрит, включени в проучването, са с по-тежко протичащ клинично псориазис, оценен с PASI: 35.20 ± 11.31 , спрямо пациентите с псориазис без артрит: $PASI\ 28.82 \pm 12.51$, $p=0.012$.*
- 5. Системните инфламаторни прояви на псориатичната болест и метаболитния синдром, при 39,8% от хоспитализираните, се манифестират с по-високи стойности на CRP, отколкото при болните от псориазис, без метаболитен синдром.*
- 6. Налице е позитивна корелация между критериите PASI и BSA, използвани за оценка на тежестта на псориазиса от една страна и между влошеното качество на живот, според индекса DLQI и PASI от друга.*

Изводи от анализа на вит.Д статуса

- 7. Болните със средно тежки и тежки форми на псориазис имат изразена вит.Д хиповитаминоза (дефицит и инсуфициенция).*

8. Болните от псориазис, с данни за фамилност имат по-ниски серумни нива на 25(OH)D, в сравнение с тези, без фамилна предиспозиция.
9. Вит.Д статусът на пациентите със средно тежка и тежка форма на псориазис следва сезонните вариации на нивото на 25(OH)D, характерни за популацията в нашите географски ширини, но е с по-ниски стойности през всички сезони, и е в рамките на дефицит и инсуфициенция.
10. Тежестта на псориазиса при пациентите със средно тежка и тежка форма на заболяването, оценена с PASI е в позитивна връзка с тежестта на вит.Д хиповитаминозата.
11. Дефицитът на вит.Д е свързан с по-тежко протичане на псориазиса, оценен с измерването на засегнатата кожна повърхност, чрез BSA.
12. Влошаването на качеството на живот, при болните с псориазис, оценено с индекса DLQI, е пропорционално на дефицита на вит.Д.
13. Серумното ниво на вит.Д, е по-ниско при пациентите с псориаатичен артрит, в сравнение с пациентите с псориазис, без артрит.
14. Дефицитът на вит.Д при болните от псориазис е самостоятелно (независимо от метаболитния синдром) свързан с високи стойности на CRP.
15. Стойностите на CRP, при пациентите с псориазис и хиповитаминоза на вит.Д, са в пропорционална зависимост с тежестта на заболяването, оценена с PASI.

Изводи от анализа на серумните нива на човешкия антимикробен, катийонен пептид кателицидин (hCAP18/LL-37)

16. При пациентите с псориазис и дефицит на вит.Д се установи пропорционална връзка между серумните нива на 25(OH)D и кателицидин LL-37.
17. Съществува прагово серумно ниво на вит.Д (около 10ng/ml), по отношение на нивото на LL-37 в серума, над което се загубва пропорционалната зависимост между двата показателя.

18. При пациентите с псориазис и дефицит на вит.Д, се намери обратно пропорционална връзка между серумните нива на кателицидин LL-37 и тежестта на заболяването, оценена с PASI.

19. Болните от псориазис са рискова група, за развитие на вит.Д хиповитаминоза и е уместен сезонен скрининг, за серумните нива на 25(OH)D, както и суплементация на установения дефицит.

Приноси

Оригинални

1. За първи път в България е проучен и анализиран вит.Д статусът при болни от псориазис.

2. За първи път в България е изследвано и анализирано нивото на човешкият катийонен антимикробен пептид hCAP18/LL-37 в серума на болни от псориазис.

3. Изследвана е връзката между вит.Д статуса и клиничния ход на псориазиса, оценен с PASI, BSA и DLQI, при хоспитализирани пациенти със средно тежка и тежка форма на заболяването.

4. За първи път в България се анализира връзката между вит.Д статуса и кателицидин LL-37 при болни от псориазис.

Научно-теоретични

5. За първи път в България е анализирана връзката, между проявата на фамилност при псориазиса и тежестта на наличната вит.Д хиповитаминоза.

6. Проучени и анализирани са връзките между вит.Д статуса и псориатичния артрит при болни от псориазис в българската популация.

7. Проучени и анализирани са връзките между вит.Д статуса и проявите на метаболитен синдром при болни от псориазис.

Научно-практически и потвърдителни

8. Обоснована е необходимостта, от сезонен скрининг на вит.Д статуса, при пациентите с псориазис, а заболяването е определено като рисков фактор за развитие на хиповитаминоза.

9. Предложена е схема за суплементиране на вит.Д хиповитаминозата, съобразена с регионалните клинични и антропометрични особености при пациентите с псориазис.

VI. Приложения

Приложение 1

Регистрационен лист на болен от псориазис

Дата..... ИЗ №.....

Ис.....

.....

Години:.....

.

Пол: М / Ж .

Тегло:.....

КГ. Ръст:.....

см. Обиколка на

талията:.....

см.

Давност:.....

години.

Фамилност Да / Не . Тип на псориазиса:

1 / 2

Локализация на плаките (+/-) : скалп..... горни крайници..... долни
крайници.....

трункус..... длани..... ходила..... лице..... гениталии..... гънки.....
нокти.....

тежест на заболяването: PASI..... BSA..... DLQI.....

Наличие на артропатия: Да / Не Тютюнопушене Не / Да
.....бр/дн.

Стойност на 25(OH)D:.....

Дефицит..... Инсуфициенция.....

Достатъчност.....

Сезон: пролет.....лято..... есен..... зима.....

Стойности на: LL-37:

Метаболитен синдром: Да / Не

АН..... mmHg Кр. захар..... mmol/l Триглицериди mmol/l HDL.....
mmol/l

Хиперурикемия:..... Да / Не Хиперхолестеролемия:..... Да /
Не

CRP..... СУЕ.....

Левкоцити.....

АСАТ..... АЛАТ..... ГГТП Кр.урей..... ... Креатинин.....

Бележки:

Приложение 2: Карта за пресмятане на индекса PASI

Име на пациента					
Дата					
Плаки	Оценка (числена)	Участък от тялото			
		Глава	Горни крайници	Трункус	Долни крайници
Еритем	0= липсва 1= лек				
Инфилтрат	2= умерен 3= тежък				
Залющване	4= много тежък				
Общо:		0	0	0	0
Коефициент на тежест		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Обща повърхност		0	0	0	0
Степен на засягане, като % от всеки регион на тялото	0= липсва 1= 1-9% 2= 10-29% 3= 30-49% 4= 50-69% 5= 70-89% 6= 90-100%				
Обобщена оценка		0	0	0	0
Сума от всички резултати от обобщена оценка =				PASI=	

Приложение 3

Таблица* Проценти на засегната площ, при пресмятане на BSA по правилото на децятките

	BSA	
	Възрастни (%)	Деца (%)
Глава	9	18
• Предна повърхност	4,5	9
• Задна повърхност	4,5	9
Трункус	36	36
• Предна повърхност	18	18
• Задна повърхност	18	18
Ингвинална област	1	1
Горен крайник	9	9
• Предна повърхност	4,5	4,5
• Задна повърхност	4,5	4,5
Долен крайник	18	13,5
• Предна повърхност	9	
• Задна повърхност	9	

**Според ръководството за лечение на псориазис с биологични продукти на БДД (2013). (Кадурина и сътр. 2013)*

Приложение №4. Въпросникът е валидиран за употреба в България от БДД.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕН ИНДЕКС ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ

Болница №	Дата:	DLQI	
Име:			
Адрес:	Диагноза:	Резултат:	<input type="text"/>

Целта на този въпросник е да определи до каква степен вашите кожни проблеми оказаха влияние върху живота ви **ПРЕЗ ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА**. Моля поставете отметка ☒ само в едно от квадратчетата за всеки въпрос

1.	До каква степен през изминалата седмица усещахте сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	
2.	До каква степен през изминалата седмица бяхте смутен(а) или притеснен(а) заради състоянието на вашата кожа?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	
3.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа ви попречи да пазарувате или да се грижите за дома или градината?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
4.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви повлия на избора на дрехите, които носихте?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
5.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа се отрази на социалните ви контакти и на начина, по който прекарахте свободното си време?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
6.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа ви създаде трудности при спортуване?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
7.	През изминалата седмица състоянието на вашата кожа пречеше ли ви да работите или учите? Ако отговорът е „не“, то до каква степен състоянието на кожата ви създаваше проблеми при работа или учене през изминалата седмица?	Да <input type="checkbox"/> Не <input type="checkbox"/> Много <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
8.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви създаваше проблеми с вашия(та) партньор(ка) или с близки приятели или роднини?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
9.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви причини затруднения в сексуалния ви живот?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
10.	До каква степен лечението на кожата ви през изминалата седмица ви създаваше проблеми (например с това, че ви е отнело много време или с това, че домът ви е бил разхвърлян)?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>

Моля, проверете дали сте отговорили на ВСИЧКИ въпроси. Благодаря.

© AY Finlay, GK Khan, April 1992, www.dermatology.org.uk. Копирането на въпросника без разрешението на авторите е забранено.

Български за България

VII. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

Публикации

1. S Pavlov, I Irina, D Geroва. Vitamin D status in patients with psoriasis. Scripta scientifica medica 48 (1) 2016.
2. SI Pavlov, II Ivanova, DI Geroва, TG Chervenkov, SP Balev. Serum level of the human antimicrobial cathelicidin (hCAP18/LL-37) in patients with psoriasis vulgaris. Scripta Scientifica Medica 48 (2) 2016.
3. S. Pavlov, I. Ivanova, D. Geroва. Markers of inflammation in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. Scripta Scientifica Medica 48, (3) 2016.

Участия в научни форуми

1. Stoyan Pavlov, Jenya Dimitrova, Stefanka Racheva. Serum level of uric acid in 32 patients with Arthropatic psoriasis. 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2-6 October 2013, Istanbul ID IST13 -0656.
2. Stoyan Pavlov, Jenya Dimitrova, Stefanka Racheva. **Xamiol gel (calcipotriol/ bethamethasone) used for treatment of scalp psoriasis in 12 patients.** 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2-6 October 2013, Istanbul ID IST13-0652.

